

# **ESTUDIO DE LA HISTÉRESIS CORNEAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DEL GLAUCOMA TEMPRANO.**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN.**

**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA.**

**TESIS DOCTORAL**

**María A. Jiménez Santos.**

**DIRECTORES.**

**Dr. Federico Sáenz-Francés San Baldomero.**

**Dr. José María Martínez de la Casa Fernández-Borrella**

**Dr. Julián García Feijóo.**

**MADRID, 2019**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio de histéresis corneal como factor de riesgo para la  
progresión del glaucoma temprano**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**María A. Jiménez Santos**

**Directores**

**Federico Sáenz-Francés San Baldomero**  
**José María Martínez de la Casa Fernández-Borrella**  
**Julián García Feijóo**

**Madrid**



U N I V E R S I D A D  
**COMPLUTENSE**  
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS  
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. MARÍA A. JIMÉNEZ SANTOS,  
estudiante en el Programa de Doctorado CIENCIAS DE LA VISIÓN,  
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de  
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y  
titulada:

ESTUDIO DE LA HISTÉRESIS CORNEAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA  
LA PROGRESIÓN DEL GLAUCOMA TEMPRANO

y dirigida por: DR FEDERICO SAÉNZ-FRANCÉS SAN BALDOMERO, DR. JOSE MARIA  
MARTÍNEZ DE LA CASA FERNÁNDEZ-BORRELLA, PROFESOR JULIÁN GARCÍA FEIJÓO

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 13 de junio de 2019

Fdo.: \_\_\_\_\_

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en  
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN DEPARTAMENTO  
DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA



**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO DE LA HISTÉRESIS CORNEAL COMO  
FACTOR DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DEL  
GLAUCOMA TEMPRANO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**María A. Jiménez Santos**

MADRID, 2019



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN DEPARTAMENTO  
DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO DE LA HISTÉRESIS CORNEAL COMO  
FACTOR DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DEL  
GLAUCOMA TEMPRANO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**María A. Jiménez Santos**

**DIRECTORES**

**Federico Sáenz-Francés San Baldomero**

**José María Martínez de la Casa Fernández-Borrella**

**Julián García Feijoó**

**MADRID, 2019**





I do not object to having a patient of mine subjected to examination with a mechanical tonometer, but expect very little from this test since digital tonometry by an expert is a much more accurate test..."

*Isador Schnabel (1842–1908) before the Vienna Ophthalmological Society, 1908*



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, al Dr. Sáenz-Francés por proponerme este desafío, y pensar que era capaz de superarlo, incluso en los momentos en los que no lo veía.

A mis codirectores, el Dr. Martínez de la Casa y Dr. García Feijóo por el tiempo y la dedicación invertidas.

A mis profesores, compañeros y residentes del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, porque es un reto trabajar con un personal tan dedicado a sus responsabilidades y a la atención al paciente, y vuestra perseverancia en la excelencia es un ejemplo a seguir.

Por último, a mis padres y hermana. Gracias por creer en mí, ayudarme, guiarme y darme la mejor educación posible tanto a nivel profesional como a nivel humano. Nunca os lo podré agradecer lo suficiente.



## **ÍNDICE**

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>9</b>
<b>ÍNDICE .....</b>	<b>11</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>16</b>
<b>RESUMEN Y ABSTRACT .....</b>	<b>20</b>
RESUMEN .....	21
ABSTRACT .....	25
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>30</b>
1. EL GLAUCOMA A TRAVÉS DE LA HISTORIA .....	31
2. ¿QUÉ ES EL GLAUCOMA? CONCEPTO Y MECANISMOS PATOLÓGICOS.....	35
3. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO .....	41
4. HISTORIA FAMILIAR Y GENÉTICA DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO	44
5. PERIMETRÍA.....	47
5.1 Clasificación de daño glaucomatoso.....	53
6. TONOMETRIA .....	57
7. TONOMETROS DE APLANACIÓN .....	59
7.1 Tonómetro de aplanación de Goldmann .....	59
7.2 Tonómetro portátil de Perkins.....	62
8. TONOMETRIA DE NO CONTACTO .....	63
8.1 Corvis ST .....	64
8.2 Ocular Response Analyzer (ORA).....	65
9. GLAUCOMA Y CÓRNEA .....	68
9.1 Grosor corneal central (CCT).....	69
9.2 Formas de medición clínica del grosor corneal central (CCT) .....	73
10. HISTÉRESIS CORNEAL Y SU RELACION CON EL GLAUCOMA.....	75
10.1 El papel de la histéresis corneal. ....	76
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>79</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>83</b>

HIPÓTESIS.....	84
OBJETIVOS .....	85
Objetivo principal .....	85
Objetivos secundarios.....	85
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>87</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	88
2. PACIENTES OBJETIVO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	89
3. PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA .....	91
4. EXPLORACIONES OFTALMOLÓGICAS ESPECIFICAS DEL PROTOCOLO.....	93
4.1. Perimetría Octopus G1 Estrategia TOP .....	93
4.2 Índice de calidad de las imágenes de perimetría .....	95
4.3 Protocolo de medida .....	96
4.4 Medidas de la histéresis corneal: ORA.....	96
4.5 Índice de calidad de las imágenes del ORA.....	99
4.6 Protocolo de medida .....	100
4.7 Análisis del CCT centrado en la pupila mediante Pentacam.....	101
4.8 Uso en paquimetría corneal .....	103
4.9 Índice de calidad de las imágenes .....	104
4.10 Protocolo de exploración.....	105
5. GENERACIÓN DE LAS BASES DE DATOS DE VARIABLES A ESTUDIO .....	106
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	107
6.1.Análisis de las características basales del grupo casos y control. ....	107
6.2 Interacción entre CH y CCT. ....	108
6.3 Análisis de las características basales de los grupos y la progresión. ....	108
7. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL .....	109
8. COMPROBACIÓN DE LA FIABILIDAD DEL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADA.....	110

<b>RESULTADOS</b>	<b>112</b>
1. SELECCIÓN DE PACIENTES PARA LA INCLUSIÓN EN LA MUESTRA	113
2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES A ESTUDIO EN FUNCIÓN DEL CRITERIO DE PROGRESIÓN O NO PROGRESIÓN	114
3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE GLAUCOMA ENTRE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN Y NO PRESENTAN PROGRESIÓN	117
4. COMPROBACIÓN DE LA BONDAD DE AJUSTE DEL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADO	120
5.- COMPROBACIÓN DE LOS SUPUESTOS DEL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADO	121
5.1 Detección de las variables alejadas de la variable resultado (progresión): análisis de los residuales	121
5.2 Detección de valores alejados en las variables predictoras	121
5.3 Detección de observaciones influyentes	122
5.4 Comparación del modelo de regresión con y sin los sujetos que presentan valores anómalos	124
6.- COMPROBACIÓN DE LA LINEALIDAD DEL MODELO	126
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>128</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>148</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>151</b>





## **ABREVIATURAS**

## **ABREVIATURAS**

<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>AV</b>	Agudeza Visual
<b>CB</b>	Cuerpo Ciliar
<b>CCT</b>	Grosor Corneal Central
<b>cd</b>	Candelas
<b>CH</b>	Histéresis Corneal
<b>cpRNFL</b>	Capa De Fibras Nerviosas Circunpapilares
<b>CRF</b>	Factor De Resistencia Corneal
<b>CST</b>	Corvis ST®
<b>D</b>	Dioptrías
<b>dB</b>	Decibelios
<b>DM</b>	Diabetes Melitus
<b>E/P</b>	Ratio Excavación Papila
<b>EMGT</b>	Early Manifest Glaucoma Trial
<b>EGPS</b>	European Glaucoma Prevention Study
<b>GAT</b>	Tonómetro De Aplanación De Goldmann
<b>GWAS</b>	Asociación Genómica Amplia
<b>HA</b>	Humor Acuoso
<b>HFA</b>	Humphrey Field Analyzer.
<b>HPA</b>	Clasificación Hodapp-Parrish-Anderson
<b>HTA</b>	Hipertensión Arterial
<b>HVF</b>	Hemicampo Visual
<b>IMC</b>	Índice De Masa Corporal
<b>NCT</b>	Tonometría De No Contacto
<b>NTG</b>	Glaucoma Normotensivo
<b>OHT</b>	Hipertensión Ocular
<b>OHTS</b>	Ocular Hypertension Treatment Study
<b>ONH</b>	Cabeza Del Nervio Óptico
<b>OCT</b>	Tomografía De Coherencia Óptica
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>ORA</b>	Analizador De Respuesta Ocular
<b>PACG</b>	Glaucoma Primario De Ángulo Cerrado
<b>POAG</b>	Glaucoma Primario De Ángulo Abierto
<b>PIO</b>	Presión Intraocular
<b>QS</b>	Puntuación De Calidad
<b>RF</b>	Factor De Confianza
<b>RGC</b>	Células Ganglionares Retinianas

<b>RNFL</b>	Capa De Fibras Nerviosas De La Retina
<b>SAP</b>	Perimetría Estándar Automatizada.
<b>SD-OCT</b>	Tomografía De Coherencia Óptica De Dominio Espectral
<b>SITA</b>	Swedish Interactive Threshold Algorithm
<b>SNP</b>	Polimorfismos De Un Único Nucleótido
<b>TOP</b>	Perimetría Orientada Por Tendencia
<b>UP</b>	Paquimetría Ultrasónica
<b>VFI</b>	Índice Campo Visual
<b>WS</b>	Puntuación De Calidad De La Onda



## **RESUMEN Y ABSTRACT**

## **RESUMEN**

### **OBJETIVOS**

- 1.- Evaluar el efecto de la histéresis como factor de riesgo independiente en la progresión glaucoma primario de ángulo abierto incipiente, según la clasificación de Hodapp
- 2.- Evaluar la independencia de las propiedades corneales físicas y biomecánicas en el riesgo de progresión glaucomatosa.
- 3.- Determinar el peso de distintos factores de riesgo en la posibilidad de evolución de la enfermedad en pacientes con una pérdida glaucomatosa temprana.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un protocolo en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados con estadio inicial de glaucoma primario de ángulo abierto de acuerdo con la clasificación de Hodapp, Parrish y Anderson entre enero del 2010 a enero del 2011. Desde enero del 2011 hasta octubre del 2018 los pacientes incluidos en disco protocolo fueron seguidos en intervalos de 4 meses. En la visita de inclusión a todos los pacientes se les realizó una paquimetría con Pentacam y una medida de la histéresis corneal con el ORA. Tras la finalización del protocolo, se realizó un estudio de casos y controles. Para ser incluido como caso un paciente debía mostrar progresión durante el seguimiento. Los casos fueron emparejados con los controles de tal manera que las diferencias etarias se mantuvieron por debajo de

los 5 años y las de sexo, por debajo del 5%. Sólo un ojo de cada paciente fue seleccionado para su inclusión en el estudio, incluso cuando ambos ojos cumplían con los criterios de selección.

Se realizó un análisis preliminar con 31 casos y 31 controles y en él se determinó que el tamaño muestral necesario para tener un 90% de poder estadístico para detectar un 30% en la reducción del OR, precisaba de un mínimo de 137 pacientes en cada grupo (casos o controles).

Una medida cruda de asociación (odds ratio) fue utilizada para identificar qué factores basales predecían los ojos que se encontraban en riesgo de progresión en el estudio. La interacción entre la histéresis y el grosor corneal central se midió mediante un test de verosimilitud. Se realizó un ajuste de los posibles factores de confusión mediante un análisis multivariante para valorar la fuerza de la asociación entre las variables predictoras y la progresión glaucomatosa.



## RESULTADOS

Se incluyeron 503 ojos de 503 pacientes caucásicos, 287 casos y 216 controles agrupados por edad y sexo con estadio inicial de glaucoma de acuerdo con la clasificación de Hodapp. Los pacientes con progresión glaucomatosa tenían una mayor prevalencia de historia familiar de glaucoma positiva (49,13% vs 10,78%;  $p<0,001$ ), mayor presión intraocular media ( $20,38 \pm 1,75$  vs  $15,01 \pm 3,22$  mmHg;  $p<0,001$ ) y menor grosor corneal central ( $543,61 \pm 20,42$  vs  $567,74 \pm 19,05$   $\mu$ m;  $p<0,001$ ) en el momento de la inclusión. Las medidas de histéresis corneal en la inclusión fueron significativamente menores en pacientes que desarrollaron progresión glaucomatosa que en aquellos que no ( $8,61 \pm 1,84$  vs  $11,01 \pm 1,71$  mmHg).

Para determinar si la histéresis corneal y el grosor corneal colaboraban para aumentar la probabilidad de progresión glaucomatosa, se determinó un test de razón de verosimilitud para ambas covariables, con una baja evidencia ( $p=0,46$ ) contra la hipótesis de no modificación. El modelo de regresión univariada mostró que cada mmHg menor de histéresis corneal se asoció con un aumento del riesgo de progresión de 2,13 (OR; 2,13 IC 95%: 1,85-2,44;  $p<0,001$ ; Craig-Uhler-Nagelkerke  $\text{pseudoR}^2=0,26$ ).

Esta relación se confirmó en el modelo multivariado ajustado por presión intraocular y grosor corneal central (OR: 2,86 IC 95%: 2,13-3,85;  $p<0,001$ ). En el modelo multivariado se incluyeron las características a las que se asociaba un riesgo de 73,6% de progresión (Craig-Uhler-Nagelkerke  $\text{pseudoR}^2$ ). La historia familiar se excluyó del análisis multivariable ya que se encontraba alta y

significativamente correlacionada con la PIO en nuestros pacientes (Spearman  $\rho=0.39$ ;  $p<0.001$ ), lo que resultaba en un problema de multicolinealidad; por lo que solo la PIO se mantuvo en el modelo final.

## CONCLUSIONES

- 1.- En la población a estudio, los pacientes con progresión del campo visual durante el seguimiento presentaban una menor histéresis corneal, grosor corneal central, una mayor PIO media en la visita de inclusión y una mayor frecuencia de historia familiar de glaucoma positiva.
- 2.- Los modelos de regresión logística univariada nos mostraron que por cada mmHg menor de CH nos encontrábamos con un aumento del riesgo de 2,13 veces mayor en el riesgo de progresión de glaucoma; mientras que en los modelos de regresión multivariable (ajustado a CCT y PIO) el riesgo de progresión se multiplica por 2,86.
- 3.- La cantidad de variación en el riesgo de progresión explicada por este modelo que incluye las variables predictoras CH, CCT y PIO, fue del 73,6%.
- 4.- Tanto la CH como la CCT se pueden considerar factores de riesgo independientes entre sí en la progresión de la enfermedad (Test de razón de verosimilitud;  $p=0,46$ ).

## **ABSTRACT**

### **PURPOSE**

- To assess whether corneal hysteresis (CH) is an anatomic independent risk factor for glaucoma progression in early primary open glaucoma (POAG).
- Evaluate the independence of physical and biomechanical corneal properties in glaucoma progression.
- Determine different risk factors' weight in progression in patients with early glaucomatous damage.

### **MATERIALS AND METHODS**

An observational, case-control study carried on patients diagnosed with first stage POAG according to the Hodapp, Parrish, and Anderson classification was performed between January 2011 and October 2018. Demographic and clinical characteristics were collected. Subjects were followed at 4-month intervals. Cases were group-matched to controls in such a way that age differences were kept under five years and sex differences, under 5%. When both eyes met the inclusion criteria, only one eye of each subject was selected.

At each visit all the patients underwent a comprehensive ophthalmological examination including IOP measured with Goldmann applanation tonometry (GAT; Haag-Streit, König, Switzerland), Octopus tendency-oriented perimetry (TOP) (Haag-Streit, König, Switzerland), spectral domain OCT peripapillary retinal nerve

fibre layer assessment (Software version 5.4.7.0, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany). All patients had central corneal thickness (CCT) measurements obtained using pupil centred optical pachymetry with Pentacam (Oculus GmbH, Wetzlar, Germany). Measurements of CH were acquired with the Ocular Response Analyzer (ORA).

A preliminary analysis was performed with 31 cases and 31 controls, and it was determined that sample size necessary for having a 90% statistical power of detecting a 30% in the OR reduction required at least 137 patients in each group (cases or controls).

A crude measure of association (odds ratio; OR) was used to identify baseline factors (CH, age, sex, CCT, IOP and family history of glaucoma) that predicted which eyes were at risk of glaucoma progression in the study. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to investigate baseline factors associated with visual field loss over time.

## RESULTS

The study included 503 eyes of 503 patients, 287 cases and 216 age and sex-matched controls. Measurements of CH at baseline were significantly lower in patients who developed glaucoma progression vs those who did not ( $8.61 \pm 1.84$  mmHg vs  $11.01 \pm 1.71$ ;  $p < 0.001$ ) and had a higher prevalence of glaucoma family history (49.13% vs 10.78%;  $p < 0.001$ ), higher mean intraocular pressure ( $20.38 \pm 1.75$  vs  $15.01 \pm 3.22$  mmHg;  $p < 0.001$ ) at baseline and thinner central corneal thickness ( $543.61 \pm 28.42$  vs  $567.74 \mu\text{m} \pm 19.05$ ;  $p < 0.001$ ).

To determine if corneal hysteresis and central corneal thickness collaborate to increase the probability of glaucoma progression, a likelihood ratio test for the interaction between both covariates was determined ( $p = 0.46$ ), with weak evidence against the no effect modification hypothesis.

The univariate logistic regression model showed that each one mmHg lower CH was associated with an increase of 2.13 times in the risk of glaucoma progression (OR: 2.13 95% CI: 1.85-2.44;  $p < 0.001$ ; Craig-Uhler-Nagelkerke  $\text{pseudoR}^2 = 0.26$ ). This relationship was confirmed in a multivariate model adjusting for CH, IOP and CCT (OR: 2.86 95% CI: 2.13-3.85  $p < 0.001$ ). Family history was excluded from the multivariate analysis as it was highly and significantly correlated with IOP in our patients (Spearman  $\rho = 0.39$ ;  $p < 0.001$ ), something that resulted in a multicollinearity issue. Consequently, only IOP was kept in the final model.

## CONCLUSIONS

1.- In the study population, patients with visual field progression during the follow up had a lower corneal hysteresis, central corneal thickness, a higher baseline mean intraocular pressure and a higher family history of glaucoma.

2.- Univariate logistic regression models determined that each mmHg lower CH, patients had a 2.13 times higher risk of glaucoma progression, while in the multivariate analysis (adjusted to central corneal thickness and intraocular pressure) it was 2.86 folds higher.

3.- Corneal hysteresis, central corneal thickness and intraocular pressure account for 73.6% of the variation in the risk progression in our model.

4.- Both CH and CT can be considered independent risk factors for the disease progression.



# **INTRODUCCIÓN**



## **INTRODUCCIÓN**

### **1. EL GLAUCOMA A TRAVÉS DE LA HISTORIA**

Etimológicamente la palabra glaucoma deriva del griego γλαυκωμα y está formada por el prefijo γλαυκος que significa verde claro y -μα, sufijo empleado para designar enfermedades producidas por tumores generalmente cancerosos.

Durante la era hipocrática (c. 480-c. 370 AC), el color del ojo conllevaba una significación pronóstica. Hipócrates escribió: "las pupilas que se han transformado en γλαυκούμεναι (glaukomenai), ἀργυροειδέες (argyroeidees, de color plateado) o κυάνεαι (kyaneai, de color cian-azulado) son inútiles". En sus aforismos, Hipócrates utilizó el término γλαυκωμα para describir una ceguera de la edad adulta que se asociaba a una apariencia vidriosa de la pupila (1). A pesar del origen y la etimología de la palabra glaucoma, ni los griegos clásicos ni los alejandrinos reconocieron la entidad patológica a la que en la actualidad nos referimos como glaucoma (2-5).

La definición de glaucoma ha evolucionado drásticamente desde su introducción en los tiempos de Hipócrates alrededor de 400 A.C (6). El posible reconocimiento de una enfermedad asociada con el aumento de la presión intraocular, y que podría asemejarse con lo que hoy conocemos como glaucoma, tiene lugar por primera vez en los escritos árabes. Durante el siglo X, Abul Hasan Ahmed ibn Muhhamad Tabari cubrió una parte de oftalmología en su tratado Al Mu'alajat al-Buqratiya (Los tratamientos hipocráticos), en el que mencionó una migraña del ojo, la cual, de acuerdo con trabajos arábigos posteriores, se componía de un cuadro doloroso,

con una sensación de presión, una opacificación de los fluidos oculares y una pupila dilatada (7).

Sin embargo, no tenemos constancia de la transferencia del conocimiento entre autores medievales árabes y las enseñanzas europeas posteriores y, a pesar de la descripción previa de cuadros clínicos semejantes, en el mundo occidental no se conocerán los elementos constitutivos del glaucoma hasta 1622 (8). En este año Banister publica una referencia al aumento de la presión ocular al describir una enfermedad que se caracteriza por una elevada resistencia a la palpación a través del párpado y que asocia la ausencia de percepción lumínica, pupila fija y la gran duración de la enfermedad (9,10).

No obstante, a pesar de los avances logrados en la descripción sintomatológica de la enfermedad y de los trabajos de Johann Zacharias Platner de Leipzig (1738); durante el siglo XVIII el glaucoma se siguió considerando una etiqueta aplicable a cualquier ojo inflamado en el que la pupila aparecía de color verdeazulado y la tensión del ojo nunca se llegó a asociar con este término.

La palabra glaucoma comienza a resurgir y a aparecer de nuevo en textos europeos cuando en 1823 Guthrie, un cirujano inglés describió el aumento de la tensión del ojo como una característica principal de una condición que denominó glaucoma (11). En el siglo XIX Mackenzie en su libro *"A practical treatise on the Diseases of the Eye"* distingue entre glaucoma agudo y crónico y propone una esclerotomía posterior para tratar el "endurecimiento ocular" (12,13).

Posteriormente Jaeger describe la excavación glaucomatosa, pero es von Graefe (1828-1870) el que en el Primer Congreso de Oftalmología (13 Septiembre 1857)

propugna una clasificación entre glaucoma agudo, crónico y simple, y la realización de una iridectomía para disminuir la presión intraocular (14,15). A partir de esta fecha los descubrimientos se suceden. En 1890 Schnabel detalla las alteraciones progresivas que tienen lugar en cabeza del nervio óptico con el desarrollo del glaucoma (16) y posteriormente Schwalbe y Leber comienzan el estudio de la dinámica del humor acuoso (17).

Es finalmente a principios del siglo XX cuando la tensión ocular comienza a ser asimilada como la causa de la enfermedad y se convierte en la característica esencial que dominó el concepto de glaucoma durante el siglo pasado. El concepto de glaucoma ha sido perfeccionando con el tiempo, particularmente en los últimos 100 años y en 1973 Drance lo definió como una enfermedad del nervio óptico (neuropatía óptica) que puede aparecer influenciada por numerosos factores, entre los que podía existir un componente vasogénico (18).

Así como ha variado el concepto de la enfermedad, nuestra habilidad para determinar la presión intraocular (PIO) ha sufrido cambios exponenciales en los últimos 150 años. La tonometría, o medición de la PIO ha conocido un gran desarrollo durante la primera mitad del siglo XX, aunque el primer gran avance tuvo lugar a finales del XIX con el desarrollo del primer prototipo de un tonómetro de indentación con fuerza fija (tonómetro de Maklakov) (19).

En 1905 Schiotz fabricó el primer tonómetro de indentación corneal, que fue considerado como el patrón oro durante el primer tercio del siglo XX, hasta que Goldmann en 1954 revolucionó la medida de la PIO con la introducción del tonómetro de aplanación (20-22).

Las limitaciones de la tonometría actual (portabilidad, utilización con córneas irregulares, la valoración de otros factores como la histéresis corneal) han permitido el desarrollo de nuevas formas de tonometría tales como la tonometría de contorno dinámico, el ORA o el Tonopen.

## **2. ¿QUÉ ES EL GLAUCOMA? CONCEPTO Y MECANISMOS PATOLÓGICOS.**

El término glaucoma incluye un conjunto de enfermedades que pueden diferir en su causa, factores de riesgo, demografía, síntomas, duración, tratamiento o pronóstico, pero que poseen como característica común la progresiva degeneración de las células ganglionares (23). Estas células son neuronas del sistema nervioso central que tienen sus cuerpos celulares en la retina interna y cuyos axones forman el nervio óptico. La degeneración de dichos axones en el glaucoma da lugar al *cupping* (excavación); una apariencia distintiva de la cabeza del nervio óptico, y a una afectación característica del campo visual (24,25).

Sin embargo, el concepto de glaucoma utilizado en estudios epidemiológicos data de 1998, y se define como una neuropatía óptica caracterizada por hallazgos específicos en el nervio óptico y por déficits funcionales representativos en una campimetría computerizada (26,27). Esta definición presenta pequeñas variaciones con respecto al estado de conocimiento vigente, por lo que se sigue trabajando en una nueva aproximación a la enfermedad que tenga en cuenta las nuevas tecnologías y que permita una comparación más objetiva entre distintos ensayos clínicos.

En la actualidad existe el consenso de que el glaucoma debería definirse por un daño de las células ganglionares de la retina, que conlleva un adelgazamiento y el aumento de la excavación papilar del disco óptico; detectable mediante un examen de nervio óptico y un campo visual (28).

El glaucoma es una enfermedad cuya base biológica no ha sido suficientemente determinada y los factores de riesgo que contribuyen a su progresión no han sido totalmente descritos (29). Uno de los factores de riesgo más consistentes para la presencia de glaucoma, y en la actualidad el único modificable mediante tratamiento es la presión intraocular (PIO) (30). Durante años el aumento de la PIO se consideró un criterio causal y necesario para la aparición del glaucoma (31), sin embargo la presencia o ausencia de un aumento en la presión intraocular no influye en la definición de enfermedad (32,33).

La presión intraocular se encuentra regulada por un balance entre la secreción y el drenaje del humor acuoso (HA), que controla el volumen del fluido de los compartimentos oculares y mantiene la PIO, que es fundamental para mantener la forma y las propiedades refractivas del ojo. Además, el HA proporciona nutrientes y elimina productos del desecho del metabolismo celular.

El HA se produce de manera activa por el epitelio del cuerpo ciliar (CB) y circula a través de la pupila hacia la cámara anterior. El sistema de drenaje del HA fundamentalmente se produce a través del ángulo iridocorneal mediante el complejo formado por la malla trabecular, canal de Schlemm finalmente entrando en las venas episclerales (34,35). Este Sistema es dependiente de presión, al contrario que el sistema de drenaje uveoescleral, que es independiente de esta.

La ecuación de Goldmann resume la relación entre muchos de estos factores y la presión intraocular en un ojo normal:

$$P_o = (F/C) + P_v$$

$P_o$  = PIO en milímetros de mercurio (mmHg)

$F$  = tasa de formación del humor acuoso

$C$  = facilidad de salida en microlitros por minuto

$P_v$  = presión venosa episcleral

La apariencia del ángulo iridocorneal puede dar lugar a quizás la clasificación clínica más útil de los glaucomas. De acuerdo con la morfología del ángulo de la cámara anterior, el glaucoma puede ser dividido en glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado y alteraciones del desarrollo. En el glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), el HA tiene acceso libre a la malla trabecular y al canal del Schlemm en el ángulo de la cámara anterior sin poder observarse mediante un examen clínico ninguna obstrucción en el flujo de salida del humor acuoso.

Se caracteriza por un aumento de la resistencia en la malla trabecular, lo que en ocasiones se asocia con un aumento de la presión intraocular (36,37). El glaucoma de ángulo abierto se considera secundario cuando el aumento de la resistencia a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm se debe a una causa detectable mediante el examen del segmento ocular anterior, tal y como sucede en el glaucoma pseudoexfoliativo o pigmentario.

El POAG incluye tanto el glaucoma primario de inicio adulto (ocurre tras los 40 años de edad) como la enfermedad juvenil (que se desarrolla entre los 3 y los 40) y es la forma clínica de glaucoma predominante en los países occidentales; aunque es posible que bajo el paraguas de esta definición se clasifiquen distintas enfermedades que en la actualidad resultan indistinguibles (38).

Distintos estudios indican que la lámina cribosa o región laminar del ojo es el sitio inicial de daño glaucomatoso (39). La región laminar se refiere al sitio donde la esclera se altera para permitir que los vasos sanguíneos y los axones de las células ganglionares retinianas (RGCs) salgan del ojo y conformen el nervio óptico. Debido a esta morfología, la lámina cribosa se considera que es un punto débil de la pared del ojo presurizado (40,41). Los modelos experimentales muestran que el estrés generado por la presión se concentra en este punto más débil, lo que presenta un compromiso para la supervivencia de los axones (42).

Se produce un aumento de la presión translaminar, que produce una serie de cambios, no solo estructurales, sino también una serie de consecuencias biomecánicas, como puede ser la disrupción del transporte axonal que interrumpe la entrada retrógrada de factores tróficos de las células ganglionares retinianas desde el tronco cerebral (en concreto las neuronas del núcleo geniculado lateral) (43,44). Estudios experimentales han demostrado en este punto el bloqueo del transporte axonal tanto ortógrado como retrógrado a nivel de la lámina cribosa.

La disrupción del transporte axonal ocurre al principio de la patogénesis del glaucoma lo que resulta en colecciones de vesículas y desorganización de microtúbulos y neurofilamentos en las regiones prelaminares y postlaminares (44,45). Similares cambios estructurales en las fibras del nervio óptico se observan en los análisis postmortem de los ojos glaucomatosos. Porque también puede existir disfunción mitocondrial en las células ganglionares y en los astrocitos, altos niveles de demanda energética pueden ser difíciles de alcanzar durante los periodos de estrés metabólico (46,47).



En modelos animales, y presumiblemente también en humanos, el estrés crónico y el daño a los axones de las células ganglionares retinianas precede a la muerte de las células. La mayor parte de la pérdida de las células ganglionares en la retina ocurre a través de la apoptosis. Aparejado con el adelgazamiento y la inclinación posterior de la lámina cribosa, la pérdida apoptótica de las células ganglionares resulta en la excavación grande y profunda que se observa clínicamente en el glaucoma avanzado (48–51).

Esta apoptosis no se acompaña de una infiltración prominente por células mononucleares, aunque existe evidencia indirecta de procesos inflamatorios, como indica la presencia de autoanticuerpos contra antígenos retinianos en pacientes con glaucoma. En su lugar, células gliales fagocitan el tejido de desecho celular e inician una respuesta cicatricial tras la muerte de las células ganglionares. La actividad inflamatoria pseudoglial se observa frecuentemente en los procesos neurodegenerativos del sistema nervioso central y se denomina neuroinflamación, un proceso distintivo de la respuesta adaptativa inmune más parecido a la reacción del sistema inmune innato.

En el glaucoma, la expresión glial de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II y la síntesis de los componentes de la cascada del complemento ocurren a medida que la muerte de las células ganglionares retinianas continúan y esos procesos pueden contribuir a una mayor degeneración de las células ganglionares retinianas (52–54).

La neuropatía óptica glaucomatosa puede ocurrir en individuos con presiones intraoculares en los límites normales, en los cuales los mecanismos de daño celular

descritos anteriormente pueden variar. En estos pacientes puede existir además una presión intracraneal anormalmente baja en el espacio subaracnoideo del nervio óptico, lo que resulta en un gran gradiente de presión a través de la lámina. Se producen fenómenos que resultan en la alteración de la microcirculación, inmunidad, fenómenos de excitotoxicidad y estrés oxidativo. Los procesos primarios neurales patológicos pueden causar neurodegeneración secundaria de otras neuronas retinianas y células en la vía visual central al alterar su ambiente y aumentar subsecuentemente su susceptibilidad al daño (55).

### **3. PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO**

La prevalencia global del glaucoma en 2013 se evaluó en 64,3 millones de personas con una proyección de 79,6 millones en 2040 (56,57). Múltiples estudios y metaanálisis se han realizado para estimar la incidencia y prevalencia del glaucoma; sin embargo, existen dificultades para la realización de comparativas entre los ensayos debido a la desigual metodología, la calidad de los datos recogidos y el criterio utilizado para identificar los casos (26).

El glaucoma puede permanecer asintomático hasta estadios tardíos de la enfermedad, por lo cual el número de afectados es mayor que el que se tiene registrado en la actualidad. Las encuestas poblacionales sugieren que solo entre el 10-50% de las personas que tienen glaucoma son conscientes de padecer esta enfermedad, siendo un 10% de ellos ciegos de manera bilateral. Es por esto que el glaucoma es, en la actualidad, la causa más importante de ceguera irreversible en el mundo (58).

La prevalencia de POAG se estima alrededor del 3,05%, mientras que la del GPAC es del 0,50%, siendo el POAG más prevalente en personas con antecedentes africanos, mientras que el GPAC es más frecuente en asiáticos. De entre todos los orígenes étnicos, los individuos con ascendencia africana tenían una mayor prevalencia total de glaucoma (6,11%) y de POAG (5,40%), mientras que la población asiática presentaba la mayor prevalencia de GPAC (1,20%). Alrededor de 2020, Asia será la región con el mayor número de personas afectadas por glaucoma, tanto POAG como GPAC, ya que en ella que se localiza el 60% de la población global (59–61).

Los principales factores de riesgo para el desarrollo y progresión del glaucoma son la edad, la presión intraocular, el origen étnico, una historia familiar positiva para el glaucoma, el estadio de la enfermedad y la alta miopía (30,62–64). En un metaanálisis basado en estudios poblacionales, el odds ratio para el POAG era de 1,73 (95% CI 1,63-1,82) por cada década de incremento de edad más allá de los 40 años.

El sexo se ha asociado de manera inconsistente con la prevalencia de POAG, sin embargo en metanálisis de los estudios poblacionales, se ha encontrado una prevalencia mayor de POAG en varones que en mujeres. La alta miopía, de más de -8DP se considera también un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. El diagnóstico de la neuropatía óptica glaucomatosa puede ser complicado en ojos miopes, dado que por un lado la apariencia miópica del nervio óptico hace más difícil la detección de cambios glaucomatosos y a que PIO no suele encontrarse tan alta como en ojos emétopes. La mayor sensibilidad se puede deber al adelgazamiento y estiramiento de la lámina cribosa y a la elongación y adelgazamiento de los tejidos peripapilares, lo que puede dar lugar a cambios biomecánicos y a un aumento de la susceptibilidad al glaucoma (65,66)

El estatus socioeconómico afecta a detección temprana del glaucoma y a la iniciación y adherencia al tratamiento, por tanto, este factor se encuentra asociado al pronóstico de la enfermedad (67–69).

En la actualidad no se ha conseguido correlacionar el estatus nutricional y la dieta con un aumento o disminución en cualquier forma de glaucoma; y la relación entre el POAG y el índice de masa corporal (IMC), la diabetes mellitus (DM) y la

hipertensión arterial (HTA) no es categórico. Otro parámetro que genera mucha controversia es la baja presión del líquido cefalorraquídeo así como la baja presión de perfusión, incluyendo hipotensiones sistémicas, ya que pueden presentar potencialmente un rol en el desarrollo de la enfermedad.

#### **4. HISTORIA FAMILIAR Y GENÉTICA DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO.**

La presencia de una historia familiar positiva es otro factor de riesgo importante en el desarrollo del glaucoma. Una historia familiar positiva de POAG aumenta significativamente el riesgo para el desarrollo de la enfermedad, pudiendo incrementarlo en hasta 5 o 10 veces (70–75). El glaucoma de inicio temprano (desarrolla antes de los 40) es más propenso a ser heredado de una forma mendeliana involucrando genes únicos, mientras que el glaucoma de inicio adulto tiende a heredarse de una manera mucho más compleja con patrones que involucran múltiples factores genéticos (76). Las mutaciones que dan lugar al glaucoma congénito, infantil y juvenil son poco frecuentes y tienen un gran impacto biológico, mientras que las variantes que contribuyen a las formas adultas del glaucoma son comunes e individualmente tienen un efecto acumulativo en la patogenia de la enfermedad.

Las investigaciones sobre la herencia familiar del POAG se han beneficiado del desarrollo y la integración de diferentes técnicas empleadas para identificar regiones del genoma asociadas a un fenotipo específico, y para variar determinar las variantes genéticas específicas de las que son responsables (77–80).

El POAG es un rasgo genético complejo con una fracción sustancial que exhibe una heredabilidad significativa. Los estudios de vinculación genética de grandes familias fueron el primer método utilizado para identificar localizaciones cromosómicas para formas mendelianas del POAG. Esta aproximación ha permitido identificar muchos loci genómicos asociados con POAG, denominados de GLC1A a GLC1P, y en algunos casos los genes en el locus. Algunos de los genes

identificados en estos loci corresponden a la myocilina (MYOC), optineurina (OPTN), TANK-unión a quinasa 1 o el WD repeat domain 36 (WDR36).

Sin embargo, los genes descubiertos mediante estos estudios familiares son responsables de menos del 10% de los casos de POAG en la población general. Avances recientes en las tecnologías genómicas y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), basadas en el genotipado de alto rendimiento del ADN, son en la actualidad la aproximación más poderosa, ampliamente utilizada, para identificar regiones genómicas asociadas con una enfermedad específica o con un fenotipo. Los GWAS utilizan millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de una muestra individual para el análisis, con lo que el mayor uso de esta técnica ha acelerado un mayor conocimiento de los genes y las regiones genómicas asociadas con el POAG.

Los endofenotipos, término acuñado por Bernard John y Kenneth Lewis, son rasgos heredables y estables que se encuentran con frecuencia en una misma familia, y que se pueden asociar con la enfermedad (en este caso glaucoma) pero no dependen de esta. Los endofenotipos son típicamente rasgos cuantitativos, como el aumento de PIO, el grosor corneal central o la distribución del grosor de la capa de fibras nerviosas (81). Como rasgos cuantitativos, por su propia naturaleza, son más sensibles al análisis. El análisis de asociación de los endofenotipos puede dar lugar a una aproximación útil a la hora de diseccionar una enfermedad heredada.

La rápida evolución en la tecnología genómica ha acelerado la identificación de los factores genéticos asociados con el POAG usando la tecnología GWAS en pacientes

con glaucoma. Recientemente, se están realizando descubrimientos que nos permiten intentar desentrañar las formas complejas heredadas de la enfermedad. La identificación de genes relacionados con la enfermedad o factores genéticos relacionados con características endofenotípicas han generado nuevas oportunidades para investigar los mecanismos celulares y moleculares que favorecen el desarrollo de la enfermedad y contribuyen a nuestro conocimiento de la misma. Por último, las grandes secuenciaciones genéticas nos están enseñando que gran parte de los casos de POAG puedan ser debidos a los efectos combinados de algunos genes (poligénicos) y a las interacciones de estos genes con el ambiente.



## 5. PERIMETRÍA

El POAG es una enfermedad que puede cursar de manera asintomática y puede no manifestarse hasta que se encuentra en un estadio avanzado, con elevadas cantidades de daño neuronal. Cuando los síntomas ocurren, la enfermedad suele mostrarse como una pérdida de visión o una reducción severa del campo visual, junto con una reducción concomitante en la calidad de vida y en la capacidad para realizar actividades habituales, como por ejemplo conducir (82). Al ser una neuropatía irreversible, una intervención temprana es esencial para disminuir la progresión de la enfermedad.

Con la muerte de las células ganglionares y la degeneración axoplásmica tienen lugar cambios característicos en la cabeza del nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas. La evaluación longitudinal y la documentación del daño estructural de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas es un componente crítico de la enfermedad (85), aunque en ocasiones se convierte en un reto por la amplia variabilidad en la población sana.

La pérdida de células ganglionares retinianas puede provocar un paulatino deterioro de los campos visuales, que habitualmente progresan de manera centrípeta, hasta que en estadios finales solo permanece una isla central de visión. La presencia de defectos característicos del campo visual puede confirmar el diagnóstico, pero para que existan estos defectos han tenido que morir entre un 30 a un 50% de células ganglionares antes de que estos puedan ser detectados (85).

La perimetría estándar automatizada (SAP) es un test no específico de función visual que se usa para determinar el umbral mínimo necesario para detectar la

presencia de un estímulo estático de luz blanca de tamaño constante en diferentes localizaciones del campo visual. Ya que una de las características distintivas del daño glaucomatoso es la pérdida de sensibilidad a la luz en localizaciones determinadas, la campimetría es una herramienta integral en el diagnóstico y manejo de la enfermedad.

La SAP se considera como la prueba de referencia subjetiva para examinar la función visual en el glaucoma. En la primera evaluación nos permite revelar y cuantificar el daño, y en las sucesivas revisiones de un paciente diagnosticado, nos permite detectar la estabilidad o la progresión de la pérdida. La perimetría SAP se realiza habitualmente con un estímulo de Goldmann tamaño III en los 25-30º centrales del campo visual, donde se encuentran localizadas la mayor parte de las células ganglionares.

Los exámenes más completos incluyen los 76 puntos testados, tanto en el programa 30-2 del perímetro Humphrey (Carl Zeiss Meditec AG, Jena Alemania) como en el programa 32 del perímetro Octopus (Haag-Strait AG, Koeniz, Suiza). Para realizar una evaluación de cada punto individual ambos perímetros realizan una estrategia de aproximación en escalera, que en el Octopus conlleva pasos de aproximación de 4-2-1 decibelios (dB) y en el Humphrey de 4-2 dB; ambos con comprobaciones inversas.



*Figura 1: Imagen campímetro Octopus*

Estas estrategias son muy completas, pero cada una de ellas puede llevar de 12 a 20 minutos por ojo y requieren de cuatro a seis estímulos directos por punto para alcanzar una aproximación en la que el umbral es alcanzado al menos una vez. La adición de otros estímulos para estimar respuestas de falsos positivos y falsos negativos añade más tiempo a la duración del test. En estas estrategias se pueden llegar a presentar una media de 400 a 600 estímulos por prueba, lo que resulta en una fatiga que conlleva una disminución de la sensibilidad y especificidad y en una renuencia del paciente para realizar las pruebas.

Por tanto, se han desarrollado nuevas estrategias para reducir el número de puntos testados en estas áreas para lograr un mayor rendimiento, tal como sucede en la estrategia SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) Fast del

perímetro Humphrey, que reduce el tiempo de examen del algoritmo estándar (SITA Estándar) o la estrategia TOP (tendency oriented perimetry) del Octopus.

La estrategia TOP comprueba cada punto solo una vez, pero los resultados de este punto se ven afectados por las respuestas de los puntos adyacentes para alcanzar la aproximación final del umbral. En otras palabras, en lugar de comprobar cada localización de 4 a 6 veces como ocurre en las técnicas umbrales estándar, cada localización se ajusta en 4 ocasiones- una mediante una exploración directa y las siguientes tres por los resultados de las localizaciones vecinas. El programa TOP usa un algoritmo matemático para investigar el umbral a través de una aproximación consecutiva, examinando 4 cuadrículas entremezcladas.

Las cuadrículas 1, 2, 3 y 4 son examinadas en un orden secuencial de tal manera que cuando se examina una cuadrícula los umbrales de las otras 3 cuadrículas son ajustados continuamente para aproximar nuevos valores por interpolación lineal. En cada matriz los puntos son examinados en un orden aleatorio. Como punto de comienzo, el programa asume que el umbral del paciente es igual a la mitad del valor normal. El valor de comienzo en decibelios (dB) expresado como una fracción es  $8/16$ . Después, en un procedimiento de soporte utilizando pasos (llamados vectores) de tamaño decreciente desde  $4/16$  a  $1/16$ , la prueba continúa en cualquier dirección en un intento de obtener un umbral de aproximación, con cada medida llegando cada vez más cerca al umbral de sensibilidad de la retina.

El TOP requiere un 80% de presentaciones menores de estímulos que la estrategia estándar. Aunque el algoritmo TOP sea más rápido y menos variable que las estrategias umbral, puede tener menor resolución que estas ya que los valores

umbrales se realizan promediando los resultados obtenidos en algunas localizaciones adyacentes.

Los estudios comparativos entre la estrategia TOP y la de 32 muestran una desviación hacia la derecha del histograma, representando una distribución normal de las diferencias y demostrando de nuevo el hecho de que los valores obtenidos con TOP tienden a ser mayores que los obtenidos con el programa 32. El TOP obtiene la aproximación del umbral en aproximadamente el 28% del tiempo requerido por la estrategia 32, independientemente de si el test era normal o patológico.

La sensibilidad es comparable entre ambas estrategias, pero la especificidad es superior con el algoritmo TOP que con la técnica 32 tradicional. Estos datos indican una confiabilidad mejorada para la estrategia TOP a la hora de designar un campo como normal. Debido a la reducción en el tiempo total de la prueba que tiene lugar gracias a la estrategia TOP es posible obtener campos visuales más fiables en individuos sin alteraciones.

Por otra parte, las estrategias cortas pueden ser más susceptibles al efecto de aprendizaje que las estrategias tradicionales. Es por esto que el primer campo visual no se considera fiable de manera absoluta, especialmente si presenta un resultado anormal, así que por los menos 3 exámenes perimétricos pueden ser necesarios para detectar de una manera fidedigna el deterioro del campo visual (86-93).

## ESPECIFICACIONES DE LOS PROGRAMAS HUMPHREY Y OCTOPUS.

	<b>Perímetro de Humphrey</b>	<b>Perímetro de Octopus</b>
<b>ILUMINACIÓN DE FONDO</b>	31.5 apostibilos (10 cd/m)	31.4 apostibilos (10 cd/m)
<b>LUMINANCIA PARA 0 DB</b>	10000 apostibilos	4000 apostibilos
<b>TIEMPO DEL EXPOSICIÓN DEL ESTÍMULO</b>	200 ms	100 ms
<b>RANGO EN DB</b>	0 a 51	0 a 47
<b>PROGRAMA</b>	24-2	G
<b>NUMERO DE PUNTOS EXPLORADOS</b>	54	59
<b>DISTANCIA ENTRE LOS PUNTOS EXPLORADOS</b>	Espaciamiento con 6º de separación equidistante y por fuera del meridiano horizontal y vertical.	Espaciamiento desigual con 3,8º central y más separado en la periferia.
<b>ÁREA CUBIERTA POR LAS LOCALIZACIONES DEL TEST</b>	30º nasal, 24º en superior, inferior y temporal.	30º nasal, superior inferior y temporal.
<b>ESTRATEGIA</b>	SITA estándar: brazo de exploración 4-2. SITA Fast: brazo de exploración 3-1.	G dinámico: brazo de exploración 10-2 G-TOP: proceso de interpolación
<b>INDICES GLOBALES GRABADOS</b>	Desviación media (MD) Desviación estándar de patrón (PSD) Pérdidas de fijación Falsos positivos Falsos negativos	Sensibilidad media (MS) Desviación media (MD) Variación de pérdida estándar (sLV) Falsos positivos Falsos negativos

*Tabla 1: Características e índices globales de los programas de campimetría Humphrey y Octopus.*

## **5.1 Clasificación de daño glaucomatoso**

La perimetría es un método fundamental para evaluar el daño glaucomatoso. Un elemento clave antes de realizar cualquier toma de decisiones en cuanto al tratamiento es evaluar la severidad del daño para, de una manera objetiva, decidir el tratamiento apropiado. La clasificación del daño glaucomatoso en categorías de daño, tales como leve, moderado o avanzado favorece el manejo y proporciona una evaluación cuidadosa y una documentación del daño clínico y, por tanto, facilita una monitorización de estabilidad versus progresión de la enfermedad. Además, nos proporciona un lenguaje común tanto para ser utilizado con finalidad clínica como investigadora.

Sin embargo, tenemos que tener en cuenta las limitaciones de estas clasificaciones. Se basan en agrupamientos artificiales de los enfermos en función del daño que se presenta, y existen pacientes que pueden no ser clasificados al no cumplir ninguno de los parámetros establecidos.

Numerosas clasificaciones de la SAP han sido propuestas. El criterio más común utilizado en publicaciones para estadificar el glaucoma es la clasificación de Hodapp, Parrish y Anderson (HPA)

El sistema de clasificación HPA es un método útil clínicamente ya que considera 2 criterios; por un lado, la extensión del daño, usando tanto el valor de MD como el número de puntos defectivos en el campo visual y por otro lado, la proximidad de los defectos a la fijación. Un defecto pequeño y denso central pesa más en la clasificación que un defecto igual de denso, pero más grande periférico. En todos los casos se asume que la única causa de pérdida del campo visual es el glaucoma.

Esta clasificación surgió en un primer momento para el campo visual Humphrey 30-2.

La clasificación HPA divide los campos visuales en:

1.-Defecto inicial o temprano:

El daño ni debería ser extenso ni debería estar cerca de la zona de fijación. Para incluir un campo visual en esta clasificación se deben cumplir 3 condiciones:

- El índice de desviación medio debe ser  $< -6$  dB.
- En las tramas de desviación del patrón, menos del 25% de los puntos (18 en el Humphrey 30-2) deben encontrarse deprimidos bajo el nivel del 5% y menos del 10% de los puntos deben de encontrarse deprimidos por debajo del nivel del 1%.

2.-Defecto moderado:

El daño puede ser significativo, pero no debe existir un daño profundo del campo visual central, y no debe existir un daño central significativo de los dos hemicampos. Los criterios de clasificación serían los siguientes:

- El defecto medio es de  $< -12$  dB. En la trama de desviación del patrón, menos del 50% de los puntos (37 en HVF 30-2) se encuentran deprimidos bajo el nivel del 5% y menos de 20 puntos se encuentran deprimidos bajo el nivel del 1%.
- Ningún punto en los 5º centrales tiene una sensibilidad menor de 0 dB.
  - Solo un hemicampo tiene un punto con una sensibilidad  $<$  de 15 dB en los 5º de fijación.



### 3.- Defecto severo:

Cualquiera de los siguientes hallazgos indica una pérdida severa de campo visual:

- Defecto medio  $>$  de -12 dB
- En el gráfico de desviación patrón, más del 50% (37) puntos se encuentran deprimidos por debajo del nivel del 5% o más de 20 puntos se encuentran deprimidos por debajo del nivel del 1%
- Existe un punto en los 5º centrales con una sensibilidad de 0dB
- Existen puntos en los 5º centrales con una sensibilidad  $<15$ dB en ambos hemisferios.

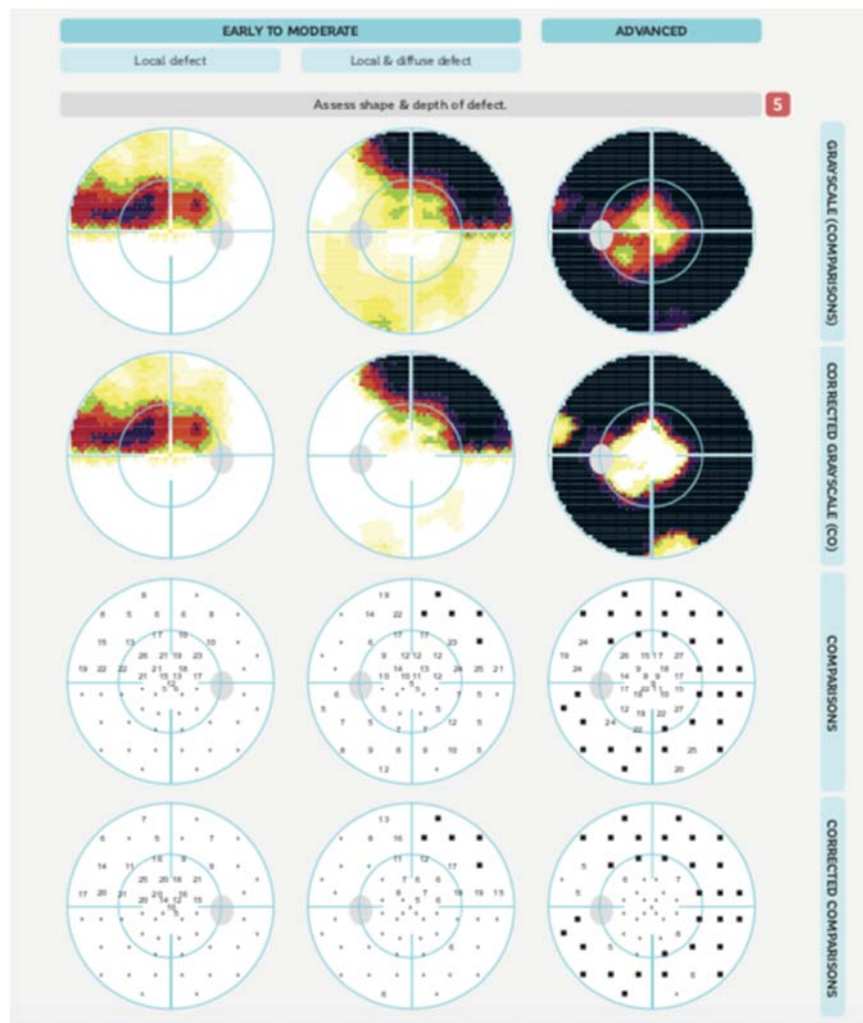


Figura 2: Clasificación de los defectos glaucomatosos, tomada de *Visual field digest. A guide to perimetry and Octopus perimetry (90)*.

La calidad de vida relacionada con la visión se ve severamente disminuida cuando el deterioro difuso en los 30º centrales (aumento del MD) alcanza un nivel crítico y cuando la progresión localizada previene la realización de actividades de la vida diaria. En la práctica clínica, además de clasificar la intensidad del daño, es esencial detectar la progresión y valorar la rapidez de la pérdida para tomar decisiones terapéuticas tan pronto como sea posible y prevenir la aparición de nuevos defectos. Por tanto, no es solo fundamental clasificar el deterioro del campo visual sino evaluar la tasa de progresión en campos visuales repetidos.

## 6. TONOMETRIA

Desde que en el siglo XVI Banister describiera un subtipo de pacientes ciegos con ojos resistentes a la palpación, la presión intraocular ha sido considerada como un signo vital de la semiología ocular. La PIO es el único factor de riesgo modificable del glaucoma y la medida de la PIO (tonometría) es fundamental para el diagnóstico y tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto. En el Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) (94), una reducción de la PIO de 1 mm Hg desde los valores basales de los pacientes, permitió una reducción aproximada del 10% en la progresión.

Las estrategias tanto médicas como quirúrgicas, destinadas al tratamiento del glaucoma, tienen como objetivo general reducir la PIO para minimizar la progresión de la enfermedad, por lo que la tonometría es un examen esencial en la exploración oftalmológica que debiera ser lo más preciso posible. A través de los medios actuales la tonometría se realiza de manera no invasiva y la PIO es estimada generalmente como un gradiente de presión transcorneal, ya que en la actualidad no existe ningún medio comercial seguro y práctico para realizar una medida directa.

En los últimos años se han sucedido importantes innovaciones en el campo de tonometría que han llevado a la comercialización de distintos aparatos. Estos avances se han enfocado fundamentalmente en la estimación de las propiedades biomecánicas de la córnea, ya que estas ejercen una gran influencia en las mediciones actuales. Es por esto que los recientemente desarrollados tonómetros se han enfocado a (95):

- Obtener una medida que de manera fidedigna y precisa se asemeje a la verdadera PIO establecida por métodos invasivos.
- Caracterizar los factores biomecánicos corneales que determinan no solo la “verdadera” PIO, así como su importancia en determinar la progresión de la enfermedad.
- Proveer de aparatos que sean fáciles de usar tanto en la práctica clínica habitual como en el hogar de los pacientes.

A pesar de esto, el tonómetro de aplanación de Goldmann (GAT) es el tonómetro más utilizado por los clínicos y se acepta como el estándar de referencia, con respecto al cual todos los demás tonómetros son comparados. En esta introducción vamos a valorar los principios de la tonometría de aplanación y los tonómetros de aplanación más importantes.

## 7. TONOMETROS DE APLANACIÓN

La tonometría de indentación se basa en el principio de Imbert-Fick (96), el cual indica que la presión en el interior de una esfera se encuentra directamente relacionada con la fuerza aplicada para aplanar un área determinada.

La fuerza aplicada sobre la córnea refleja la presión del endotelio corneal y por tanto la presión en la cámara anterior.

$$PIO \text{ estimada} = F/S = P_c + PIO_v$$

*F = fuerza aplicada a la superficie corneal externa.*

*S = área de contacto o superficie de la córnea aplanada.*

*P<sub>c</sub> = Presión impartida por las propiedades estructurales de la córnea*

*P<sub>v</sub> = presión “verdadera”, medida por medios invasivos*

### 7.1 Tonómetro de aplanación de Goldmann

El tonómetro de aplanación de Goldmann (GAT) (Haag-Streit, Koeniz, Suiza) es el tonómetro más frecuentemente usado y generalmente se considera el tonómetro de referencia a pesar de sus limitaciones. Fue introducido por Goldmann a mediados de los años 50 del siglo XX (97). El GAT es un tonómetro montado sobre una lámpara de hendidura que llega a una estimación de la PIO basada en la fuerza necesaria para aplanar el ápex corneal. Una punta de plástico se presiona contra la córnea anestesiada, y dos prismas internos dividen la imagen del menisco de fluoresceína en 1,53 mm., de manera que cuando los bordes internos de los círculos del menisco (las miras) se alinean con el operador, un círculo de 3,06 mm de diámetro ha sido aplanado en el ápex corneal (Figura 3).



*Figura 3: Punta del tonómetro de Goldmann. Posición correcta de los círculos del menisco de fluoresceína durante GAT (extraído página web Haag-Streit)*

Dado que la córnea no es infinitamente delgada, Goldmann tuvo que asegurarse de que este aparato aplanaba también la membrana de Descemet, porque sólo en ese punto la resistencia inherente de la córnea sería eliminada. Calculó que se conseguiría con un diámetro de la punta entre 2,5-3 mm. Mas aún, entre 3 y 4 mm las fuerzas enfrentadas de la película lagrimal y de la elasticidad corneal se opondrían de manera equivalente la una a la otra.

Goldmann y Schmidt eligieron empíricamente un diámetro de este tamaño para contrarrestar la tensión superficial de la película lagrimal y la rigidez ocular. Escogieron una superficie de 7,345 mm<sup>2</sup> en el cual 1 gramo de fuerza corresponde a una presión de 10 mmHg. Es por esto que la punta del tonómetro debe medir 3,06 mm.

La principal limitación del tonómetro de Goldmann es el grosor corneal central (CCT). El diseño del GAT se basó en unos valores constantes de grosor corneal central (CCT) de 0,5 mm en la población normal. Sin embargo, la CCT puede variar en las distintas razas y grupos étnicos y estos distintos valores pueden afectar a las

mediciones de PIO, pudiendo generar dudas en cuanto a la valoración de los pacientes. Esto fue apoyado por el Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) que demostró que el CCT era un factor importante del modelo multivariante que predijo la probabilidad de los participantes de desarrollar la enfermedad (98).

El tonómetro de Goldmann se ve, por tanto, muy afectado por los errores inducidos por la cirugía refractiva corneal y por otras alteraciones en las características biomecánicas de la córnea. Las irregularidades corneales pueden también generar mediciones poco precisas con el GAT. Con un astigmatismo marcado, el área aplanada es elíptica, en lugar de circular. Para minimizar el error de medición, el tonómetro puede ser utilizado a 43 grados del meridiano del eje del cilindro negativo (99).

Otras fuentes de error que pueden influir en la medición de la PIO con el GAT son las maniobras de Valsalva, una inapropiada cantidad de fluoresceína y una presión indirecta sobre el globo, tanto por parte del examinador, como del examinado (apretar los párpados) (100).

Por otro lado, el GAT necesita el contacto de la punta del tonómetro con la superficie corneal, lo que significa que la punta debe ser desinfectada entre los pacientes. Por las instrucciones del fabricante, la punta debería ser imbuida en lejía o peróxido de hidrógeno durante 10 minutos y después lavado; sin embargo, este método apenas se utiliza y la desinfección en la consulta con alcohol no se ha comprobado que sea más o menos efectiva que las instrucciones del fabricante.

Este tonómetro es, además, un aparato cuya calibración debe ser físicamente verificada por su usuario de manera periódica para mantener poder mantener una

precisión aceptable. Los estándares de excelencia actuales postulan que los tonómetros se deberían recalibrar cada 1 a 3 meses (101).

A pesar de estas limitaciones, el GAT sigue siendo un tonómetro muy popular y ampliamente utilizado debido a su fiabilidad, simplicidad, bajo coste, falta de consumibles y a su fácil integración en el flujo de trabajo de la consulta oftalmológica. Además, porque el GAT sigue siendo el tonómetro de referencia a pesar de sus limitaciones, es todavía el método contra el cual el resto de tonómetros debe ser comparado.

## **7.2 Tonómetro portátil de Perkins**

El tonómetro de Perkins (Haag-Streit, Koeniz, Suiza) se ha desarrollado como una versión portátil del GAT, que no requiere ser montado en la lámpara de hendidura. Se compone esencialmente de un tonómetro GAT con una lente de magnificación en lugar de un microscopio que permite realizar la lectura de las miras. Es por tanto útil en pacientes que no pueden ser posicionados en la lámpara de hendidura (102).

El tonómetro Perkins es similar al GAT, con una media de diferencia de lecturas de 1,0 mmHg y presenta las mismas ventajas y desventajas, aunque teóricamente es más preciso en pacientes obesos y los que realizan maniobras de Valsalva, ya que el GAT se ve más afectado por cambios transitorios relacionados con la inspiración y espiración y cambios en la presión intratorácica (103,104).



## 8. TONOMETRIA DE NO CONTACTO

La tonometría de no contacto (NCT) es una forma de tonometría de aplanación que emplea una columna calibrada de aire para brevemente aplanar el ápex corneal. Ya que esta tonometría no precisa un contacto directo con el ojo, no es necesario la utilización de agentes anestésicos tópicos y puede ser utilizado sin problemas en niños y en adultos que no cooperen bien.

Un impulso rápido de aire presurizado causa una aplanación transitoria de la córnea mientras que un débil haz de un láser es reflejado por su superficie. Estos aparatos emplean sensores electroópticos para detectar el momento exacto en el que se produce el aplanamiento apical. En esos momentos, la cantidad de luz reflejada durante el periodo de aplanación se compara con el tiempo durante el cual el impulso de aire causa la aplanación, lo que determina una medida electrónica de la PIO.

Al ser aparatos que se rigen también por los principios del aplanamiento, los NCTs también se ven influenciados por factores biomecánicos como la rigidez corneal y la CCT. Es más, los tonómetros NTCs se ven más influenciados por la CCT que el GAT. La correlación con las medidas del GAT es mejor en córneas más finas; mientras que sus medidas son más elevadas en las córneas más gruesas. Otra limitación es que los pacientes pueden apretar sus párpados como un reflejo de anticipación por el pulso de aire, lo que puede alterar las medidas. Como la estimación de la PIO adquirida por los NCTs se realiza en meros milisegundos cualquier acción que influya brevemente la medición, como la amplitud del

pulso ocular, se va a ver reflejada en las mediciones, por lo que es necesario realizar varias medidas (105–107).

Se dispone tanto de modelos de sobremesa como portátiles. Los NCTs presentan la ventaja fundamental de que no precisan del contacto corneal para realizar la medición por lo que son bastante bien tolerados por los pacientes, y al no necesitar anestésico pueden ser utilizados por personal no cualificado.

### **8.1 Corvis ST**

El Corvis ST (Corvis ST, Oculus GmbH, Wetzlar, Alemania) (CST) es un NCT novedoso que permite valorar la reacción dinámica de la córnea a un impulso de aire. El CST reúne 4330 imágenes por segundo en un periodo de 200 milisegundo, obtenidas mediante una cámara Scheimpflug de alta velocidad, y graba la deformación dinámica de la córnea para calcular el valor de la PIO. Sus medidas alcanzan desde 1 a 60 mmHg.

El CST está diseñado para medir el valor de la PIO, el grosor corneal o las propiedades biomecánicas. Con un análisis marco por marco de las imágenes corneales, parámetros, incluyendo la amplitud de deformación corneal, la longitud de aplanación de la córnea y la velocidad corneal pueden ser cuantificados, analizados, proveyendo información sobre las propiedades biomecánicas y su impacto en la córnea.

Existen limitaciones en la forma en que el CST mide la respuesta a la deformación corneal. De manera semejante al ORA (Ocular Response Analyzer), no puede determinar desplazamiento de carga-descarga (presión). El software del CST mide

solo el desplazamiento corneal, pero no el correspondiente a la carga durante la deformación, por lo que no puede medir la elasticidad o la histéresis corneal directamente, sino que realiza una estimación aproximada (108–111).

## 8.2 Ocular Response Analyzer (ORA)

El ORA (Ocular Response Analyzer; Reichert Technologies, Depew, NY) es otro instrumento que realiza una visión moderna sobre la NCT. Aporta la caracterización de parámetros relacionados con factores biomecánicos corneales y provee mediciones de PIO que han sido ajustadas a alguno de estos factores. De manera equivalente a los NCT tradicionales, el ORA utiliza un impulso de aire como fuerza de aplanación y un sistema electroóptico para realizar las mediciones.



*Figura 4: Tonómetro ORA*

La córnea, como la mayor parte de los sistemas biológicos es viscoelástico, lo que significa que contiene características tanto elásticas como viscosas; y los sistemas viscoelásticos se suelen caracterizar por la histéresis (112). Ésta no es una

cualidad intrínseca o constante, sino una medida que indica como un tejido responde a una fuerza externa.

El tonómetro ORA nos informa fundamentalmente de 4 parámetros específicos.

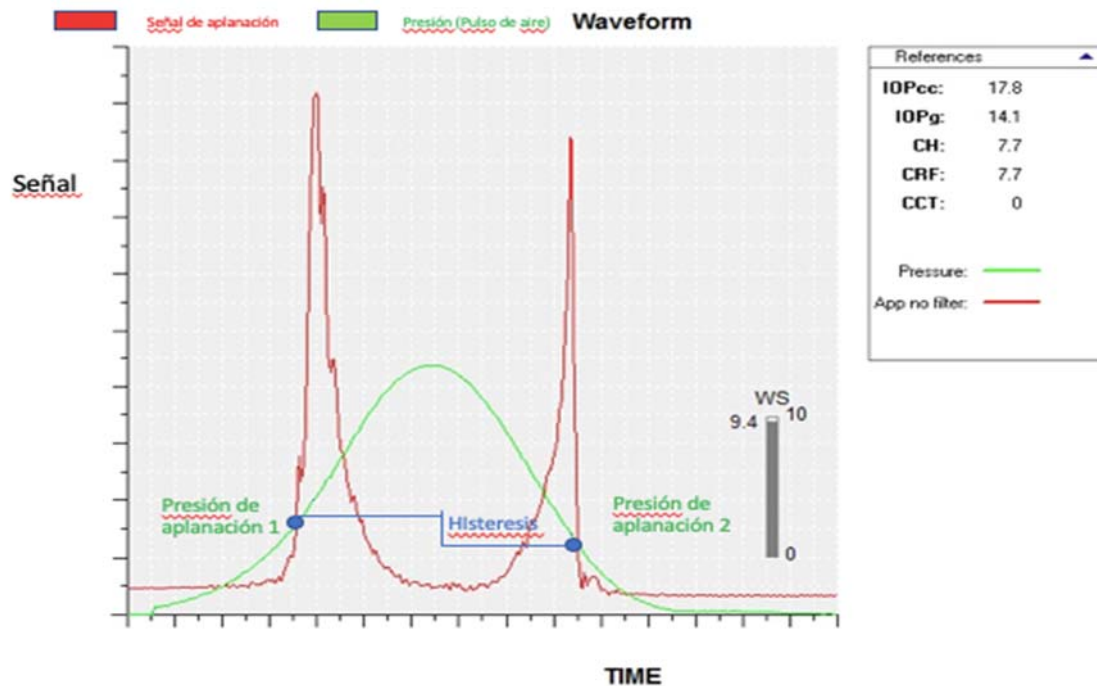


Figura 5: Resultados de medición de tonómetro ORA.

Las curvas de aplanación corneales y la presión del pulso de aire se muestran en la pantalla del ORA junto con 4 parámetros numéricos expresados en mmHg (113,114).

1.- La PIO compensada cornealmente (IOPcc) se obtiene mediante la diferencia de las dos presiones de aplanación, según la siguiente fórmula:

$$PIOcc = P_2 - kP_1$$

K= valor constante de 0,43.

2.- La presión correlacionada con Goldmann (IOPg) se corresponde a la media de las dos medidas de presión hacia dentro y hacia afuera

3.- La histéresis corneal representa la diferencia entre P1 y P2 en los dos procesos de aplanación.

4.- El factor de resistencia corneal (CRF) se deriva de la CH y se calcula con la siguiente fórmula:

$$CH = P_1 - (0,72 \times P_2)$$

Se ha comprobado que esta fórmula produce la máxima correlación entre las mediciones de CCT y las de ORA porque presenta componentes de elementos de presión y elementos de elasticidad.

A pesar de la buena precisión del tonómetro y de la importancia de los datos clínicos, que proporciona el ORA, existen todavía limitaciones para su uso. No es un instrumento portátil y debido a sus componentes electroópticos requiere de un mantenimiento frecuente. Aunque el ORA nos proporciona una medida de la histéresis corneal y del factor de resistencia corneal, la medida directa de la dinámica corneal no ha sido obtenido en vivo.

Como conclusión, la toma de medidas precisas de la PIO es un componente importante del manejo del glaucoma. Existen muchas otras medidas de manejo y monitorización de la PIO que no han sido reflejadas en esta introducción, como pueden ser los tonómetros de indentación, el tonómetro de rebote, tonómetro de contorno dinámico o sensores de medición de PIO de 24 horas. No existe ningún tonómetro perfecto ni ninguna técnica de tonometría infalible. Los clínicos debemos decidir que tonómetro usar dentro de los disponibles que cubra mejor las necesidades de nuestros pacientes.

## 9. GLAUCOMA Y CÓRNEA

Como se ha comentado previamente la tonometría de aplanación de Goldmann se sigue considerando en la actualidad como el “gold standard” para la medición de PIO. Aunque es menos agresiva para la geometría ocular que los medios previos de indentación, al realizar el aplanamiento de la córnea sus valores se ven influenciados por las propiedades físicas de esta. El principio de Imbert-Fick para una esfera homogénea, en el que se basan estos tonómetros, dice que en un cuerpo esférico la presión del fluido es directamente proporcional a la fuerza requerida para aplanar un área definida de la esfera.

Este principio asume que la esfera es infinitamente fina, perfectamente elástica, seca y flexible. Sin embargo, la córnea humana es asférica, tiene un grosor finito, no es perfectamente elástica, está cubierta por la película lagrimal y es una pequeña parte del diámetro mayor del globo ocular, junto con la más rígida, estructural y biomecánicamente distinta esclera. Por tanto, ninguna de las asunciones del principio de Imbert-Fick parece que sea precisa y verdaderamente aplicable a la córnea y por extensión a la tonometría de aplanación (115–117).

La córnea puede ser definida por sus dimensiones físicas, como el grosor corneal (CCT) o por su comportamiento físico (118,119). Como la mayor parte de los materiales biológicos, la córnea exhibe propiedades viscoelásticas inherentes; debido, fundamentalmente, al gran contenido de agua estromal y a la flexibilidad del espacio interfibrilar. Las propiedades viscoelásticas se caracterizan por una respuesta no lineal ante las fuerzas de tensión-distensión, con una mayor rigidez de la córnea ante tensiones más elevadas. La córnea también exhibe una variación

planar en las respuestas biomecánicas debido a la orientación variable, a la distribución y a la densidad de las fibrillas de colágeno (120). Estas propiedades biomecánicas son dependientes de la edad, ya que la rigidez corneal aumenta con la edad debido a cambios en la matriz extracelular.

Las características estructurales de la córnea hacen que cualquier estimación no invasiva de la verdadera presión intraocular pase por valorar las propiedades biomecánicas de la córnea, entre otros del grosor corneal central (CCT) y de la histéresis corneal (CH) (121).

### **9.1 Grosor corneal central (CCT)**

Al desarrollar el GAT, Goldmann señaló que su diseño se basaba en un grosor corneal central (CCT) de 500 micras y que la precisión de su tonómetro podría variar si se desviaba de estos valores. En la actualidad conocemos que la CCT es bastante variable y que esto afecta hasta un punto a la exactitud del GAT en la práctica clínica diaria, con lo que las córneas con CCT mayor tienden a sobreestimar la PIO y con un CCT menor la infraestiman (100).

El grosor corneal ha sido implicado como un factor de riesgo para el desarrollo del glaucoma y se ha asociado con su severidad y progresión. La significación clínica de la CCT está por tanto muy reconocida en el contexto del diagnóstico y del manejo del glaucoma, pero la extensión de su importancia se sigue debatiendo.

Los expertos y las guías recomiendan que todos los pacientes con sospecha de glaucoma y todos los pacientes diagnosticados con POAG deben incluir mediciones

de CCT en su consulta inicial<sup>1</sup>. Los factores demográficos, ambientales, el tratamiento del glaucoma y los instrumentos de medida, pueden tener una influencia significativa en la CCT, y todo esto debe ser tenido en consideración al interpretar el efecto del grosor corneal en pacientes con glaucoma (122).

La importancia del CCT en el manejo del glaucoma, particularmente en pacientes con hipertensión ocular, fue realizada por el Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). Un modelo multivariante que incluyó las características basales de 1618 individuos con hipertensión ocular demostró que una córnea fina era el factor predictivo más importante para el desarrollo de glaucoma (98).

Sin embargo, hay que tomar estos resultados con cautela ya que los criterios de inclusión en el OHTS se basaban fundamentalmente en la PIO y los individuos no presentaban glaucoma al diagnóstico, lo que puede llevar a un sesgo de inclusión hacia aquellos pacientes con CCT más grueso, ya que en estos pacientes la PIO está sobreestimada. De hecho, solo el 7% de los pacientes incluidos tenía una CCT < 526  $\mu\text{m}$ , mientras que el 25% tenía una CCT de más de 600  $\mu\text{m}$ ; por lo que al realizarse una infraestimación de la verdadera PIO en individuos con córneas finas, se sobreestimaría el peso del CCT como factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma (123,124).

A pesar de estas limitaciones, el modelo predictivo del OHTS fue validado independientemente en el grupo placebo del European Glaucoma Prevention Study (EGPS) (125). Al realizar un modelo combinado de ambos estudios (OHTS-EGPS) el

---

<sup>1</sup> Forma parte de las guías entre otros de la Sociedad Americana de Oftalmología, Sociedad Canadiense de Oftalmología, Sociedad Asia-Pacífico de Glaucoma o del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia.



grosor corneal se consideró un factor predictivo y se llegó a la conclusión de que, tras un seguimiento de 5 años, con cada disminución del grosor de 40  $\mu\text{m}$  se multiplicaba por 2 el riesgo de padecer la enfermedad (126).

La disminución del CCT como factor de riesgo para desarrollar POAG es un factor independiente de la raza del individuo, tal como se detectó en otros estudios poblacionales como los Barbados Eye Studies (63,70,127)

Sin embargo, el papel de la CCT en la progresión de los pacientes con un glaucoma ya establecido es menos conocida. El OHTS y otros estudios que demostraron la relación entre CCT y el riesgo o la severidad en el desarrollo de la enfermedad, fueron incapaces de separar el efecto de la tonometría como un riesgo biológico independiente, y no solo por su asociación con la presión intraocular. En contraste con el OHTS, en el que se reclutaron pacientes hipertensos oculares sin glaucoma, el Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) estudió sujetos con daño glaucomatoso ya manifiesto en la visita inicial, como criterio de inclusión.

El EMGT midió la CCT de los pacientes poco después de que el reclutamiento se completara y los pacientes se asignaron aleatoriamente a los brazos de tratamiento u observación independientemente del valor de la PIO al diagnóstico. Además, todos los pacientes en la rama de tratamiento recibieron el mismo; trabeculoplastia con láser argón y betaxolol. Este diseño minimizó la influencia de los artefactos tonométricos y permitió valorar el riesgo biológico subyacente relacionado con la CCT.

Al realizar un análisis de los factores de riesgo al diagnóstico tras 5 años de seguimiento, se encontró que la CCT no era un parámetro significativo de

progresión glaucomatosa (128). En publicaciones posteriores tras 8 años de seguimiento, encontraron una relación significativa entre la progresión de glaucoma y la CCT en los pacientes con valores de PIO más elevadas, no así en las más bajas (129). Estos resultados contradictorios del valor de la CCT en la progresión del glaucoma pueden ser debidos al diseño del estudio. Entre las limitaciones fundamentales de este estudio, por un lado debemos destacar que el EMGT consta de una muestra bastante pequeña y puede no tener el poder estadístico necesario para encontrar esta relación y, por el otro, apenas se han publicado datos de la distribución de la CCT en la población a estudio.

Resulta por tanto más controvertido valorar si existe alguna asociación subyacente entre la progresión del glaucoma y la CCT, así como la relación del grosor corneal con las propiedades de la lámina cribosa o la esclera peripapilar (130). Lesk y colaboradores (131) realizaron imágenes de la lámina cribosa con oftalmoscopia láser confocal tras disminuir de manera significativa la PIO con tratamiento, y encontraron que la capacidad de movimiento de la lámina cribosa fue mayor en pacientes con córneas finas que en pacientes con córneas gruesas. Incluso tras la reducción de PIO, el flujo sanguíneo en el anillo neuroretiniano fue menor en pacientes con córneas finas.

Esto podría apoyar la hipótesis de que el desarrollo del daño glaucomatoso se produce en láminas que son más susceptibles a ser desplazadas en respuesta a los cambios de PIO. Sin embargo, estos hallazgos no han conseguido ser refrendados por estudios posteriores; y la duración y severidad del glaucoma pueden influenciar el comportamiento de la lámina cribosa en respuesta a los cambios en la PIO, explicando por tanto la disparidad en los hallazgos (132–134).

Una última hipótesis que se ha desarrollado para explicar esta relación entre la CCT y el daño glaucomatoso es que una córnea fina incrementa la exposición del trabeculum al daño oxidativo, al publicarse una correlación inversa entre la CCT y la presión parcial de oxígeno en cámara anterior en pacientes a los que se les realizó una cirugía intraocular (135).

## **9.2 Formas de medición clínica del grosor corneal central (CCT)**

Cada vez existe una mayor evidencia de que la CCT es un parámetro ocular importante que debiera ser medido rutinariamente en exploraciones oftalmológicas iniciales. De acuerdo con su facilidad de uso, su reproducibilidad y bajo coste, la técnica más diseminada para medir la CCT es la paquimetría ultrasónica (UP). Sin embargo, precisa del uso de anestésico tópico y un paciente cooperador. También puede ser una fuente de infección o de daño potencial a la córnea.

Las cámaras de Scheimpflug, la OCT de segmento anterior, la microscopia especular y la topografía con un escáner de hendidura son otras técnicas de medición de la CCT de no contacto. Estas técnicas no ofrecen unas mediciones que sean intercambiables entre los aparatos y algunas difieren de manera significativa al compararlas con la UP. Aunque los estudios con Pentacam, Orbscan y el Galielei Dual Scheimpflug han demostrado que sus medidas se correlacionan bien con las medidas con UP, sus resultados no son intercambiables (136,137).

Ninguna de estas teorías ha sido refrendada en los estudios posteriores y se desarrollan en un campo meramente especulativo.

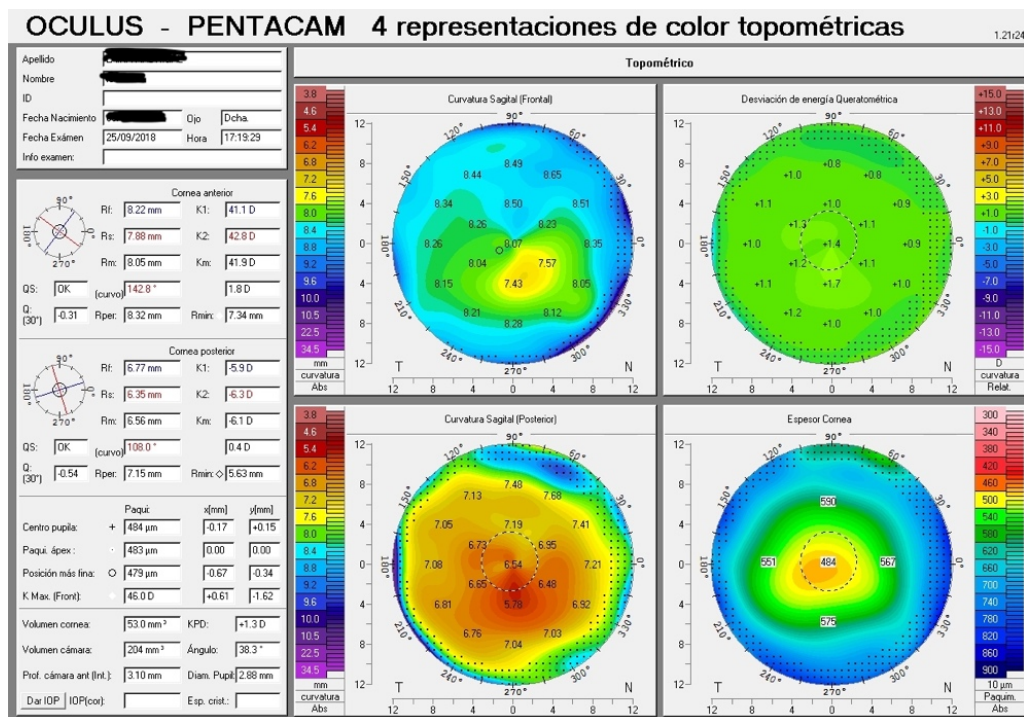


Figura 6: Representación de mapas de color topométricos en Pentacam

Doughty y Zaman encontraron que la paquimetría medida por medios ópticos era de 530 micras mientras que una CCT normal media medida con ultrasonidos fue 544 micras (124). La reproducibilidad intradispositivo de la paquimetría ha demostrado ser buena en grandes estudios, pero algunos autores han sugerido que una única medición puede ser insuficiente, puesto que pueden existir cambios a lo largo del tiempo. En el OHTS se realizaron mediciones longitudinales de la CCT durante el tiempo de duración del ensayo, y demostraron una disminución en el CCT de aproximadamente  $0,7 \pm 3,6 \mu\text{m}$  por año, siendo esta pérdida mayor en pacientes que utilizaban análogos de las prostaglandinas. Los investigadores concluyeron que la magnitud del cambio era tan pequeña que no impactaba ni a los resultados tonométricos ni al algoritmo de decisión clínica (123,138).

## **10. HISTÉRESIS CORNEAL Y SU RELACION CON EL GLAUCOMA**

En la última década, se ha producido un aumento de interés en el comportamiento biomecánico de la córnea, fundamentalmente, por la popularización de la cirugía refractiva y porque las características biomecánicas pueden influenciar a los valores de la PIO medida por tonómetro de aplanación (139), considerándose como un factor predictor en la medida de la PIO más fuerte incluso que el CCT. Además, estos factores biomecánicos se consideran como un factor de riesgo independiente en la progresión del glaucoma y en la efectividad del tratamiento (140).

La córnea se caracteriza por ser un material viscoelástico, como la mayor parte de los materiales biológicos, lo que significa que se comporta a la vez como un material elástico y viscoso. Los materiales y tejidos viscoelásticos se caracterizan a menudo por la histéresis. La histéresis corneal refleja la habilidad del tejido corneal de absorber y disipar la energía durante un proceso de aplanación bidireccional (donde la energía se pierde en forma de calor durante la rápida carga y descarga de la córnea) y no se considera una propiedad intrínseca o constante, sino una medida que caracteriza como un material o sistema responde a la carga y descarga de una fuerza (141).

Se han comercializado distintos dispositivos para evaluar y cuantificar las propiedades biomecánicas de la córnea, así como para estimar los verdaderos valores de PIO. Estos aparatos pueden influenciar el tratamiento de los pacientes con glaucoma y modificar la estimación de riesgo del desarrollo o progresión. La determinación de las propiedades viscoelásticas de la córnea es especialmente

importante en la actualidad, debido a la popularidad de la cirugía refractiva y a otros nuevos procedimientos que alteran la rigidez corneal y la biomecánica corneal, como el crosslinking de colágeno.

### **10.1 El papel de la histéresis corneal.**

La histéresis corneal es por tanto un marcador del comportamiento dinámico de la córnea, y no una propiedad física estática como el CCT, y es variable. Se ha demostrado una relación inversa entre la histéresis corneal y la PIO. A medida que la PIO decrece, la histéresis corneal aumenta y viceversa. De la misma manera una alta histéresis corneal se asocia con una mayor magnitud en la reducción de la PIO tras tratamiento del glaucoma (142,143), y se encuentra asociada significativamente con una disminución en la longitud axial en pacientes postrabeculectomía, sugiriendo que las respuestas biomecánicas del ojo a la disminución de la PIO pueden ser predichas, en parte, si medimos la CH (144).

Existe una diferencia en los valores de CH entre las distintas razas. Los pacientes de origen subsahariano tienen una menor histéresis corneal que los hispanos y los blancos, pero se desconoce si esta asociación se podría explicar por la asociación de la histéresis corneal y el CCT o las diferencias intergrupo en la histéresis corneal con dependientes de la CCT (114,145).

Los valores de histéresis corneal se han demostrado menores en ojos glaucomatosos comparados con ojos normales, estos incluyen el POAG, PACG NTG y el glaucoma pseudoexfoliativo (146–151).

La causa de esta correlación no está clara. Se ha hipotetizado que la relevancia de las propiedades biomecánicas de la córnea en la enfermedad glaucomatosa se puede deber a que se consideraría como un subrogado de la biomecánica del globo entero o una medida indirecta de las propiedades viscoelásticas del segmento posterior del ojo, incluyendo la esclera peripapilar. Esto se fundamenta en que la esclera y la córnea se componen de un tejido conectivo integrado, y que la alteración de la CH puede reflejar cambios en el anillo peripapilar y la estructura de la lámina cribosa y secundariamente en la susceptibilidad al glaucoma.

Sin embargo, existe una evidencia muy limitada que soporte la correlación entre la CH y los cambios estructurales de la pared del ojo y del ONH. Algunos estudios muestran que menores valores de CH se asocian con mayor profundidad media de la E/P, menor grosor RNFL y depresiones/fosetas adquiridos del ONH (152,153). Sin embargo, estudios posteriores no encontraron correlación entre la CH y valores estructurales del nervio óptico, como el área del disco o de la excavación y el ratio vertical excavación-disco) tras realizar un análisis multivariante con la CCT, edad y longitud axial (154,155).

Aunque algunos trabajos han mostrado que los pacientes con glaucoma tienen menores valores de histéresis corneal, todavía persiste el interrogante, de si la presencia de una menor histéresis corneal es realmente un factor de riesgo independiente para el daño glaucomatoso o si por el contrario es una consecuencia de la enfermedad. Se considera que la enfermedad glaucomatosa puede influir en la remodelación del tejido conectivo ocular y por tanto provocar una disminución secundaria de la histéresis corneal (121)





## **JUSTIFICACIÓN**

## **JUSTIFICACIÓN**

El glaucoma se considera una neuropatía óptica definida por una progresiva degeneración de las células ganglionares de la retina y sus axones, los cuales forman la cabeza del nervio óptico (ONH). La enfermedad se caracteriza por un daño progresivo asociado con pérdidas funcionales a lo largo del tiempo, pero la tasa de deterioro puede variar considerablemente entre los pacientes. Muchos factores de riesgo han sido considerados para el desarrollo y la progresión del glaucoma, tales como la presión intraocular (PIO), edad, la raza, el grupo étnico, el grosor corneal central, las hemorragias peripapilares y medidas funcionales y estructurales del estatus del nervio óptico.

En la última década y debido fundamentalmente al desarrollo de la cirugía refractiva y procedimientos como el crosslinking que modifican la estructura corneal, las características físicas corneales, como el grosor corneal central (CCT) y las propiedades biomecánicas, tales como la histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF) han sido objeto de un estudio continuado. Estas características no sólo pueden modificar la precisión de la tonometría, sino que además pueden influir la gestión del riesgo de enfermedad.

La histéresis corneal es una medida artificial que representa características viscoelásticas de la córnea proporcionada por el tonómetro de análisis de la respuesta ocular (Ocular Response Analyzer; ORA), y refleja la habilidad del tejido corneal para absorber y disipar energía en respuesta a una fuerza mecánica que se dirige hacia la córnea.

El tonómetro de análisis de la respuesta ocular (ORA) se basa en la tonometría de no contacto y determina las propiedades biomecánicas de la córnea de una manera precisa y reproducible usando una relación de fuerza aplicada-desplazamiento. Un pulso de aire de corta duración se dirige a la córnea y produce una deformación corneal medible, mientras que algo de energía se pierde como calor durante la rápida aplanación/no aplanación de la córnea. Un ojo con una córnea más deformable, o con menos viscoelasticidad, puede ser más susceptible al daño glaucomatoso que se produce tras un aumento de PIO. La CH se relaciona con el desplazamiento de la lámina cribosa y con la habilidad para minimizar las fluctuaciones de PIO, y por tanto proteger al ojo de daño subsecuente.

Existen múltiples estudios que han encontrado que la histéresis corneal es menor en pacientes con glaucoma; y que los pacientes con glaucoma con menor CH presentan un riesgo mayor de pérdida progresiva del campo visual. Aunque estos estudios han mostrado una fuerte evidencia del papel de la CH en la predicción de la progresión glaucomatosa, no conocemos ningún estudio que se haya centrado en el impacto de la CH en el riesgo de progresión de un POAG incipiente, y por tanto, es posible que la CH, como factor predictor de enfermedad glaucomatosa, pueda afectar de manera distinta a pacientes en unos estadios que en otros.



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **HIPÓTESIS**

1.- La histéresis corneal y el grosor corneal central son factores de riesgo independientes para la progresión del glaucoma.

2.- La histéresis corneal complementa la exploración del paciente con enfermedad glaucomatosa favoreciendo un cálculo más preciso del riesgo de progresión de los pacientes con daño glaucomatoso inicial; y puede influenciar los procedimientos terapéuticos elegidos por el clínico.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

El objetivo principal de este estudio es medir y evaluar el efecto de la histéresis corneal como factor de riesgo anatómico independiente para la progresión de glaucoma en grupo de pacientes diagnosticados de glaucoma primario de ángulo abierto con una pérdida glaucomatosa temprana según la clasificación modificada de Hodapp.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Evaluar la interacción de las propiedades físicas (como el grosor corneal central) y los factores biomecánicos (histéresis) corneales en el riesgo de progresión de la enfermedad glaucomatosa inicial.

Determinar el peso de los distintos factores de riesgo, fundamentalmente de presión intraocular, grosor corneal central, histéresis corneal o antecedentes familiares de glaucoma, en el riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con una pérdida glaucomatosa temprana.





## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Se realizó un estudio de casos-contróles en los que se incluyeron pacientes con glaucoma inicial según los criterios de Hodapp, Parrish y Anderson (HPA) reclutados en la consulta del Departamento de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos desde enero de 2011 a octubre de 2018.

El protocolo del ensayo se ajustó a las normas de la Declaración de Helsinki, y fue aprobado previamente por el comité de ética del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid. Todos los participantes firmaron, previa inclusión en el estudio, un consentimiento informado en el que se les solicitó su conformidad para acceder a los datos de su historia clínica, y en el que se especificaban las características de las pruebas a realizar. Asimismo, fueron informados verbalmente y por escrito de la posibilidad de revocar su consentimiento y abandonar el estudio si lo consideraban necesario sin perjuicio para su atención oftalmológica. Durante los 94 meses de duración del estudio, se realizó una visita de inclusión y revisiones pautadas cada 4 meses.

## **2. PACIENTES OBJETIVO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se realizó una selección de pacientes colaboradores, mayores de 18 años, que estuvieran diagnosticados de POAG y cuya alteración campimétrica se ajustase a los criterios de diagnóstico inicial de glaucoma según la clasificación HPA (156).

En este estudio de casos y controles, los pacientes incluidos como caso deberían mostrar progresión campimétrica del POAG desde su estadio inicial, mientras que los controles los conformaron afectados de POAG también en estadio inicial que no mostraron signos de progresión durante el periodo de seguimiento.

Para definir la progresión se aplicaron los criterios descritos por Naghizadeh y Holló, que recogen los criterios de Hodapp modificados para la perimetría Octopus. Se consideraba una detección de la progresión si la alteración del campo visual se confirmaba en el test siguiente y en las pruebas sucesivas. Los criterios de progresión empleados serían los siguientes: (129,157).

- 1) Desarrollo de al menos 3 puntos con una depresión  $\geq 5$  dB o un punto con una depresión  $\geq 10$  dB en un área previamente normal (desarrollo de un escotoma nuevo)
- 2) Desarrollo de un grupo de 3 puntos con un empeoramiento  $\geq$  de 10 dB en un área con un escotoma preexistente (profundización de un escotoma previo)
- 3) Desarrollo de un grupo de 3 o más puntos previamente normales que se deprimen  $\geq 10$  dB con respecto a los 15º de un escotoma previamente existente (expansión de un escotoma previo)

- 4) Empeoramiento del defecto medio (MD)  $\geq 2$  dB al año (depresión generalizada).

Los casos se agruparon con los controles de tal manera que las diferencias etarias no debían superar los 5 años y las diferencias de sexo deberían encontrarse por debajo del 5%

Fueron considerados criterios de exclusión en este estudio los siguientes factores:

- Mejor agudeza visual corregida menos de 20/25
- Astigmatismo  $\geq \pm 1,5$  dioptrías (D)
- Equivalente esférico medio  $\geq \pm 5$  D
- Opacidad de medios que pudieran provocar alteraciones en la visualización en la cabeza del nervio óptico.
- Pacientes con enfermedad corneal severa, tales como opacidades corneales y/o queratitis severa y/o diagnóstico previo de ectasia corneal o queratocono debido a posibles errores/variaciones en la lecturas del ORA
- Alteraciones o variaciones de la morfología del disco óptico tales como hipoplasia, discos oblicuos o atrofia peripapilar.
- Cirugía ocular previa
- Enfermedad ocular o sistémica que pudiera afectar al nervio óptico o al campo visual.

Sólo se incluyó un ojo de cada paciente en el análisis estadístico incluso si ambos cumplían los criterios de inclusión. La decisión de estudiar el ojo derecho o el izquierdo se seleccionó mediante el uso de software libre randomization.com.

### **3. PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA**

Según los criterios del protocolo, se les practicó a los sujetos durante la visita de inclusión, una exploración oftalmológica exhaustiva, que incluyó:

- Anamnesis y revisión de la historia clínica. Se recogieron datos de la historia del paciente y en particular información acerca de su historia ocular. Los datos recogidos al diagnóstico incluyeron datos demográficos varios, tales como edad, sexo, raza, historial médico previo, tratamientos tópicos, enfermedades oculares concomitantes, cirugías oftalmológicas previas, complicaciones relacionadas con el tratamiento, e historia familiar de glaucoma (se recogió esta variable como dicotómica, siendo positiva cuando los pacientes presentaban algún familiar de primer grado diagnosticado con la enfermedad)
- Medida de agudeza visual (AV) y refracción. Determinación de la mejor agudeza visual corregida para visión lejana mediante optotipos proyectados en escala Snellen.
- Realización de autorrefractometría anotando el defecto esférico y cilíndrico del paciente.
- Biomicroscopia con lámpara de hendidura y gonioscopia
- PIO medida con tonómetro de aplanación de Goldmann, tras la instilación de colirio colircusi Fluotest ®
- Examen de fondo de ojo bajo midriasis farmacológica en lámpara de hendidura con lente de 90 D.
- Perimetria Octopus estrategia TOP G1.

- Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral con protocolo de análisis de la capa de fibras nerviosas circunpapilares (cpRNFL) mediante el SD- OCT Heidelberg Spectralis® (Heidelberg Engineering, Germany), analizado mediante el Heidelberg Explorer Software (HEYEX™, Heidelberg Engineering Software versión 5.4.7.0)

## **4. EXPLORACIONES OFTALMOLÓGICAS ESPECÍFICAS DEL PROTOCOLO**

- Realización de campo visual Octopus G1 TOP y clasificación en función de los criterios de Hodapp, Parrish y Anderson modificados.
- Medida del grosor corneal mediante paquimetría óptica centrada en la pupila realizada con Pentacam.
- Análisis de la histéresis corneal medido con el analizador de respuesta ocular (ORA).

### **4.1. Perimetría Octopus G1 Estrategia TOP**

La perimetría es un método estándar utilizado en oftalmología y en optometría para evaluar el campo visual de un paciente y nos informa de la medida de la función visual de un paciente, a través de su campo de visión. La perimetría estándar automatizada se ha convertido en el modelo clínico funcional para el diagnóstico y la monitorización de los pacientes con glaucoma. Particularmente el 24-2 Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) del Humphrey Field Analyzer (HFA) y la estrategia G1 Tendency-Oriented Perimetry (TOP) del Octopus, se encuentran entre los algoritmos de exploración del campo visual más utilizados a nivel mundial.

El programa G se utiliza en un perímetro Octopus (Haag-Streit International, Koeniz, Suiza) y se recomienda este programa para la evaluación umbral del campo visual. El programa consiste en 59 localizaciones de estímulos por fuera de los meridianos horizontales y verticales y evalúa un campo visual de 30 grados. Este test utiliza un patrón que se basa en la fisiología ocular ya que ofrece una

mayor densidad de estímulos en el centro (interespaciados en 2,8 grados). La distribución de los puntos evaluados sigue la distribución del haz de la capa de fibras nerviosas para permitir una mayor correlación de los resultados estructurales y funcionales.

El método Octopus TOP tiene en cuenta que los valores umbrales de las localizaciones vecinas se encuentran correlacionadas. Evalúa los umbrales de los puntos vecinos por interpolación. Usando el algoritmo TOP, cada punto es examinado solo en una ocasión. La respuesta del paciente, se utiliza para calcular el umbral en la localización específica del test y en el área adyacente, condicionando la intensidad de los estímulos siguientes (158).

Los cálculos de la estrategia SITA también utilizan la información de los puntos vecinos de cada cuadrante, pero el procedimiento y la influencia de los puntos adyacentes para calcular el valor umbral de un punto determinado es diferente entre el Humphrey y el perímetro Octopus (159,160).

Existe una buena correlación entre las estrategias Humphrey SITA-Fast (HSF) y TOP para la medida de los índices globales, y la precisión diagnóstica y reproducibilidad es semejante entre ambas estrategias. Sin embargo, la estrategia TOP tiende a infraestimar la pérdida focal de cv comparado con el HSF, ya que debido a la interpolación los bordes abruptos quedan redondeados como resultado, y por tanto la tendencia es a dar defectos de campo menos profundos, aunque la sensibilidad de ambos algoritmos es semejante. Sin embargo, cuando se comparan los tiempos de ejecución la estrategia TOP es significativamente más



rápida que la SITA-Fast, siendo la sensibilidad y especificidad de ambos algoritmos similar (161).

#### **4.2 Índice de calidad de las imágenes de perimetría**

En la perimetría Octopus, los aparatos presentan un sistema de control electrónico de fijación. El sistema de control electrónico interrumpe la exploración y muestra si el paciente está no fijando o tiene los ojos cerrados. El sistema también mide cuando el paciente parpadea durante la presentación de un estímulo, y repite el mismo durante la duración del test.

El número de falsos positivos (respuesta positiva cuando no se presenta ningún estímulo) y falsos negativos (respuesta negativa tras la presentación de un estímulo lo más brillante posible en un área donde el paciente mostró una mayor sensibilidad en estímulos anteriores) permite calcular el factor de confianza (reliability factor; RF) que nos indica la cooperación del paciente. Se expresa como un porcentaje de la suma de falsos positivos y falsos negativos dividido entre el número total de puntos examinados.

En este estudio, de acuerdo con los criterios del fabricante, se excluyeron las perimetrías que no cumplieran los siguientes criterios de calidad:

- $FP < 2/4$
- $FN < 2/4$
- $RF < 10\%$
- Diámetro pupilar  $\geq 3$  mm

### **4.3 Protocolo de medida**

Los participantes habían realizado al menos dos perimetrías previas Octopus con blanco sobre blanco previas para minimizar el efecto aprendizaje. Se realizó una estrategia TOP con la distribución de puntos G1X en condiciones escotópicas. Si se encontraba un empeoramiento con respecto al test previo el campo visual sería repetido.

Si tras dos intentos no se podía llevar a cabo una perimetría reproducible y fiable, el paciente se consideraba como no colaborador y se eliminaba del estudio.

### **4.4 Medidas de la histéresis corneal: ORA**

El ORA es un instrumento no invasivo capaz de analizar las propiedades biomecánicas en vivo. Utiliza los principios de la tonometría de no contacto tradicional, en los que la fuerza para aplanar la córnea se genera a través de un pulso de aire. Este pulso de aire precisamente medido se traslada a través de un tubo, que se alinea automáticamente con el ápex corneal. Cuando el pulso de aire se genera y se libera, el soplo de aire presiona la córnea, causando un movimiento hacia dentro a través de un punto de aplanación o achatamiento (P1) y posteriormente hacia una forma ligeramente cóncava. La bomba de aire que genera el pulso se cierra en milisegundos produciendo en la córnea un movimiento de rebote hacia afuera y asumiendo su forma original de una manera simétrica en un tiempo inverso, pasando por un segundo punto de aplanación (P2).

Un sistema detector de colimación electroóptica monitoriza la curvatura corneal en los 3,0 mm centrales de diámetro (6,25% del total de una córnea con un

diámetro de 12 mm) a través de una medida de 20 milisegundos. Una versión filtrada de la señal del detector define 2 tiempos de aplanación precisos correspondientes a los 2 picos bien definidos producidos por eventos de aplanación hacia adentro y hacia afuera. Dos presiones correspondientes a la cámara de suministro de aire interna son determinadas por los tiempos de aplanación derivados de los picos detectados de aplanación. Estas dos presiones son definidas como la intersección de una línea vertical dibujada a través de los picos de las curvas de aplanación con la curva de la presión del aire. Los valores de la señal de la presión de aire en los 2 tiempos de aplanación (presiones de aplanación P1 y P2) son diferentes, primariamente por culpa de las propiedades viscoelásticas de la córnea.

Otros factores como la densidad del área (masa/unidad de área) y los retrasos del tiempo del sistema pueden teóricamente también contribuir a las diferencias de presión observadas. Sin embargo, los cálculos teóricos y los hechos empíricos de que las córneas con una distrofia de Fuchs avanzada demuestran una diferencia de presión escasa indican que la densidad del área de la córnea es un contribuyente menor (<1 mmHg) a la diferencia de presión observada. Los retrasos del tiempo se resuelven comparando la presión de la señal interna de la cámara de aire y la presión externa de la señal, derivada de transductores externos.

El ORA permite la medida de 4 parámetros: a) la presión intraocular correlacionada con Goldmann (IOPg), b) la presión intraocular con compensación corneal (IOPcc), c) la histéresis corneal (CH) y d) el factor de resistencia corneal (CRF).

La IOPg es la media de las presiones hacia dentro (P1) y hacia fuera (P2), y se correlaciona cercanamente con la medición de PIO mediante tonometría de aplanación de Goldmann (GAT) con una diferencia de 0,1 mmHg ( $\pm 0,3$  mmHg).

La medida de la PIO con compensación corneal del ORA (IOPcc) puede ofrecer una estimación de la PIO que se ve menos influenciada por las propiedades corneales que el GAT. Se deriva tanto del grosor corneal central como de los datos corneales biomecánicos (113).

A medida que el pulso de aire alcanza la córnea, la córnea absorbe energía, lo que causa un segundo punto de aplanación (P2) que va a ser menor que el primer punto de aplanación (P1). La diferencia entre los dos puntos de presión (P1-P2) se denomina histéresis corneal y se considera que es una medida directa de las propiedades biomecánicas de la córnea en términos de capacidad de amortiguación viscoelástica. También se ha descrito que puede describir mejor que la CCT la capacidad de la resistencia corneal a la toma de medidas indirectas de PIO. Como tal, la CH es directamente proporcional a la capacidad de la córnea de absorber energía, lo cual potencialmente puede ayudar a amortiguar fluctuaciones de PIO potencialmente peligrosas. Teóricamente los ojos con mayores lecturas de CH tenderían a una mayor adaptabilidad a las subidas en la PIO, mientras que aquellos con lecturas inferiores poseerían una menor adaptación tisular para lidiar con las elevaciones de PIO.

En contraste, el CRF es un parámetro biomecánico corneal optimizado, que mide la resistencia corneal en términos de respuesta total elástica de la córnea, y puede agregar al efecto del grosor corneal otros factores como la hidratación o la rigidez

corneal. El CRF deriva de la CCT y de la IOPcc y es considerado como un factor predictor de los efectos corneales en el GAT.

Se considera que la histéresis corneal refleja las propiedades viscosas de la córnea mientras que el CRF refleja las propiedades elásticas. Aunque las propiedades elásticas de la córnea a una fuerza aplicada no poseen un componente tiempo-dependiente, la respuesta viscoelástica sí; y por tanto la magnitud de la fuerza que se aplica como la velocidad con la que lo hace puede afectar a la respuesta viscoelástica de la córnea.

Es por esto que las medidas tanto de la CH como de la CRF nos aportan una caracterización más completa de las propiedades biomecánicas de la córnea que la apreciación de cada uno de ellos de manera independiente (114,162,163).

#### **4.5 Índice de calidad de las imágenes del ORA**

En el software del ORA existe un índice llamado puntuación de calidad de la onda (Waveform Score; WS) y que nos provee de información en cuanto a la exactitud de las medidas y se puntúa en una escala de 0 a 10 de tal manera que cuanto más alto es el número, más fiables son los datos de las medidas. Entre las múltiples medidas (hasta 4 imágenes pueden ser adquiridas), la señal con el WS más alta se marca como la que tiene un mejor valor de la señal (164–167).

En este estudio al utilizar las medidas con ORA, se borraron los resultados de las medidas con un valor de  $WS < 7$ , ya que valores de WS menores pueden dar lugar a resultados menos confiables/precisos, de acuerdo con los resultados publicados por el grupo de Mandalos (166).

#### **4.6 Protocolo de medida**

Se realizaron 4 medidas por ojo inicialmente (primero el ojo derecho, con posterioridad el ojo izquierdo) en condiciones mesópicas. Los sujetos fueron instruidos para mantener sus ojos cerrados entre las medidas, para evitar la sequedad de la superficie ocular, que puede afectar la calidad de la medida. Una buena calidad de la medida se definió como  $WS > 7$ , picos simétricos de aplanación en la forma de onda del ORA y pocas o no distorsiones de la curva de aplanación de la señal (curva roja que se muestra en el display).

Cuando se toman mediciones múltiples con el botón de medición única, los resultados que se muestran continúan actualizándose en función del promedio directo de todas las mediciones hasta la cantidad seleccionada en el menú de configuración del tonómetro.

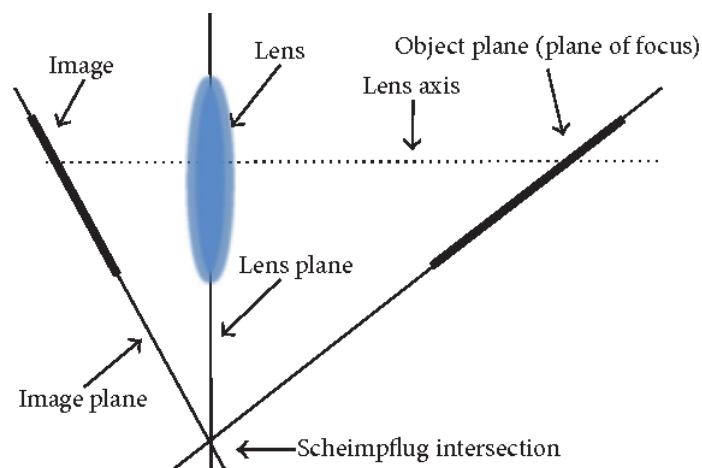
Una vez alcanzada la cantidad máxima de mediciones, en el caso de este estudio 4, una medición adicional reemplazará la medición con el menor WS, de manera que solo se promediaran 4 mediciones. Cada medición posterior continuará reemplazando la exploración con una calidad más baja.

#### 4.7 Análisis del CCT centrado en la pupila mediante Pentacam

El Pentacam (Oculus Optikgerate GmB, Wetzlar, Alemania) es un sistema óptico que se basa en el principio de Scheimpflug para realizar el análisis de los segmentos anteriores del ojo.

El principio de Scheimpflug describe una condición que permite la documentación de un objeto inclinado oblicuamente con la máxima profundidad de foco posible y una mínima distorsión en las condiciones dadas. Es una regla geométrica que describe la orientación de un plano de foco de un sistema óptico (como una cámara) cuando el plano de la lente no es paralelo al plano de la imagen.

El principio de Scheimpflug ocurre cuando un sujeto en un plano no es paralelo al plano de la imagen. En este escenario una tangente oblicua puede dibujarse desde los planos de la imagen, del objeto y de la lente, y el punto de intersección en la intersección de Scheimpflug, donde la imagen se encuentra enfocado. El principio de Scheimpflug se ha aplicado en oftalmología para obtener secciones ópticas del segmento anterior del ojo, desde la superficie anterior de la córnea a la superficie posterior de la lente (168).



*Figura 7: Análisis del principio de Scheimpflug [Extraído de Applications of Scheimpflug imaging in glaucoma management. Current and potential applications (169)].*

El sistema del Pentacam integra dos cámaras; una se localiza en el centro y su objetivo es la detección del tamaño y la orientación de la pupila. La segunda es una cámara de Scheimpflug que está montada en la rueda rotatoria para capturar imágenes del segmento anterior. Esta cámara es una CCD digital que realiza un muestreo síncrono de píxeles con una fuente luminosa que se compone de un diodo que emite una luz azul libre de UV (LEDs) con una longitud de onda de 475 nm. Este proceso rotatorio suministra imágenes en tres dimensiones, permite que el centro de la córnea sea medido con gran precisión y nos ofrece una imagen completa de la superficie anterior de la córnea a la superficie posterior de la lente.

Las imágenes de hendidura son fotografiadas en un ángulo que forma de 0 a 180 grados para evitar sombras de estructuras anatómicas como la nariz. Cada fotografía es una imagen completa de la córnea en un ángulo específico, y la combinación de estas imágenes de hendidura permite una imagen real de 360º grados del segmento anterior.

Adquiere un total de hasta 50 imágenes en aproximadamente dos segundos extrayendo 2760 verdaderos puntos de elevación de estas imágenes las cuales sucesivamente generan 138000 puntos de elevación verdaderos para tanto la superficie frontal como la posterior, de limbo a limbo, incluyendo el centro de la córnea.

Las fotografías de la cámara de Scheimpflug nos proporcionan imágenes con la mínima distorsión, pero esta no puede ser evitada ya que las ópticas de la cámara y



de la lente en si misma pueden distorsionar las imágenes. Por tanto, las medidas biométricas del segmento anterior siempre tienen que ser corregidas por algoritmos específicos, que modifican y retocan las imágenes de manera automática.

El Pentacam puede realizar un mapa de cualquier estructura del segmento anterior que no sea opaca. Mide tanto la cara anterior como la cara posterior de la superficie corneal, calculando la potencia de la superficie anterior utilizando la diferencia entre los índices refractivos del aire ( $n=1$ ) y el índice refractivo del tejido corneal ( $n=1,376$ ). La potencia de la superficie posterior se calcula utilizando la diferencia entre la capacidad refractiva el tejido corneal ( $n=1,376$ ) y el índice refractivo del humor acuoso ( $n=1,336$ ) (170,171).

#### **4.8 Uso en paquimetría corneal**

El Pentacam es un instrumento que mide y analiza el centro de la córnea de una manera precisa (172). Para calcular el grosor corneal, la cámara mide desde la parte superficial del epitelio hasta la parte anterior del endotelio. Importantemente, no mide la película lagrimal. Datos de la elevación posterior precisos son necesarios para una paquimetría precisa, ya que esta se calcula como la diferencia entre las superficies anterior y posterior. El grosor corneal se ofrece como una imagen en color sobre la córnea entera de limbo a limbo y se puede evaluar en cualquier localización clicando el área o utilizando una función numérica. Ayuda a comprender otros parámetros, como el grosor en el centro de la pupila o en el sector apical corneal. La distancia relativa del punto más fino al ápex corneal está siempre disponible (173).

#### **4.9 Índice de calidad de las imágenes**

En este estudio se incluyeron solo las imágenes con una puntuación de calidad (quality score) de imagen de análisis tanto de la superficie anterior y posterior de acuerdo con las especificaciones del fabricante. De manera automática se evalúan los parámetros y si el QS no alcanza un valor del 95% de datos válidos tanto para cara anterior como para cara posterior los datos no son guardados (171):

- Área analizada: > 60% para la cara anterior y >50% para la cara posterior.
- Datos válidos >95%.
- Segmentos perdidos: <3 cortes sin analizar.
- Segmentos perdidos continuos: >2 cortes consecutivos sin analizar.
- Desviación del modelo 3D: <10 para cara anterior y <14 para cara posterior.
- Alineamiento XY: Los desplazamientos en horizontal (x) y en vertical (y) <1000.
- Alineamiento z: la profundidad (z) < 1000.
- Movimiento del ojo <150.

En el mapa de análisis sólo se tuvieron en cuenta las imágenes con una calidad OK, repitiendo la toma de imágenes si estas puntuaciones no eran alcanzadas.

#### **4.10 Protocolo de exploración**

Se realizó la prueba con las pupilas naturales de los pacientes en condiciones escotópicas. Los pacientes permanecieron posicionados si fuera necesario realizar las medidas de nuevo. Se les instruyó para mantener ambos ojos abiertos y mirar directamente al objetivo de fijación. Los escáneres se realizaron en modo automático. Solo los exámenes que tuvieron una puntuación de calidad marcada como “OK” de acuerdo con los criterios anteriores fueron guardadas.

## **5. GENERACIÓN DE LAS BASES DE DATOS DE VARIABLES A ESTUDIO**

Se utilizaron 4 fuentes de datos para crear una base de datos en Excel (Microsoft Excel 2018, Microsoft, Redmonton EEUU):

- 1.- Datos del paciente: edad, sexo, PIO, ojo a estudio, historia familiar de glaucoma
- 2.- Datos perimetría:
- 3.- Datos del ORA: histéresis corneal
- 4.- Datos del Pentacam.

## **6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS**

La normalidad de las variables cuantitativas a estudio se verificó mediante los tests de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk. De cada variable cuantitativa se determinó su media, desviación estándar y cuartiles; y se representó gráficamente la distribución mediante los diagramas de caja.

Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentaje: representando gráficamente la distribución mediante diagrama de barras.

El análisis estadístico se realizó con la versión 14 del software comercial Stata (StataCorp LP, College Station, Texas, USA) y con el SPSS versión 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp).

### **6.1. Análisis de las características basales del grupo casos y control.**

La determinación de la presencia de diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales de los grupos de casos y controles se realizó mediante los test estadísticos t-Student y Chi cuadrado.

Los casos fueron emparejados por edad y sexo con los controles, de tal manera que se mantuvieron las diferencias etarias por debajo de los 5 años y las diferencias de sexo bajo el 5%.

## **6.2 Interacción entre CH y CCT.**

Dado la aparición de reportes contradictorios entre la asociación entre las variables que recogen datos biomecánicos de la corneal (CH y CCT) (148,174,175) y su posible interacción en la progresión del glaucoma inicial; se ejecutó un test de razón de verosimilitud para valorar la interacción entre ambas variables.

## **6.3 Análisis de las características basales de los grupos y la progresión.**

Se realizaron sendos análisis de regresión logística binaria univariada para estimar la fuerza de asociación entre el riesgo de progresión del daño glaucomatoso inicial y, respectivamente, cada uno de los factores basales recogidos en la visita de inclusión (CH, edad, sexo, PIO e historia familiar de glaucoma); de esta manera se obtuvieron odds ratios como medida de asociación para cada característica basal.

Posteriormente, se construyó un modelo de regresión logística multivariado incluyendo en el mismo, como variables explicativas, aquellas que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la progresión en el análisis univariado.

La cantidad de incertidumbre de progresión explicada por los modelos de regresión logística, se caracterizó mediante la pseudo  $R^2$  de Cragg-Uhler-Nagelkerke.

Un valor de  $p < 0,05$  se consideró significativo en cualquiera de los análisis llevados a cabo.

## **7. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.**

Previo a la inclusión de pacientes en el estudio, se realizó un estudio piloto en una muestra de 31 casos y 31 controles para determinar el tamaño muestral. En este grupo se comprobó que por cada mm Hg de disminución de la histéresis corneal (CH), la odds de progresión aumentó 2,38 veces, siendo el error estándar de la log-odds ratio 0,217. En base a estos resultados, se calculó el tamaño muestral necesario para detectar una reducción en la odds ratio de progresión mayor o igual al 30% con una potencia del 90% asumiendo un riesgo  $\alpha$  de 5, con lo que se estimó necesario un tamaño muestral mínimo de 137 pacientes en cada grupo.

## **8. COMPROBACIÓN DE LA FIABILIDAD DEL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADA.**

A fin de comprobar la fiabilidad del modelo de regresión con mejor capacidad de detección de progresión se llevaron a cabo los siguientes análisis (176–178):

- Estudio de los índices de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC
- Comprobación de los valores anómalos que potencialmente vulneren los supuestos de regresión logística. Para ello se realizó un análisis de:
  - o Detección y análisis de los valores residuales de la variable resultado
  - o Detección de los valores alejados en las variables predictoras
  - o Detección de observaciones influyentes
- Comprobación del supuesto de linealidad entre el logit de respuesta y las variables predictoras cuantitativas.





## **RESULTADOS**

## **1. SELECCIÓN DE PACIENTES PARA LA INCLUSIÓN EN LA MUESTRA**

El estudio incluyó 503 ojos de 503 pacientes caucásicos, 287 casos y 216 controles emparejados por frecuencia por edad y sexo con un estadio inicial de POAG de acuerdo con la clasificación de Hodapp.

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban una hoja de recogida completa de datos, que incluía datos correspondientes a enfermedades oculares y sistémicas previas, historia familiar de glaucoma, agudeza visual mejor corregida, PIO medida con tonómetro de aplanación de Goldmann, histéresis corneal medida con ORA y grosor corneal central obtenido mediante Pentacam.

De los sujetos inicialmente candidatos a ser incluidos en el estudio (531 sujetos), 28 (15 controles, 13 casos) tuvieron que ser descartados, debido a que, a pesar de haber realizado todas las exploraciones recogidas en el estudio, los datos recolectados no cumplían con los criterios de calidad descritos en el protocolo de investigación.

Solo un ojo por paciente fue seleccionado, utilizándose para ello el software libre randomization.com.

Todos aquellos sujetos con valores anómalos (situados por fuera de un intervalo centrado en la media y comprendido entre esta y la desviación estándar) pero no incompatibles con los datos obtenidos fueron incluidos en el análisis.

## 2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES A ESTUDIO EN FUNCIÓN DEL CRITERIO DE PROGRESIÓN O NO PROGRESIÓN.

La tabla 2 muestra el análisis descriptivo de las variables estudiadas tanto en el grupo de casos (progresión del POAG), como en el grupo de controles (estabilidad en el diagnóstico de daño glaucomatoso)

Las figuras 8 a 10 muestran los diagramas de caja de la distribución de las variables cuantitativas de histéresis corneal, grosor corneal central y presión intraocular, expresadas tanto en el grupo de casos como en el de controles.

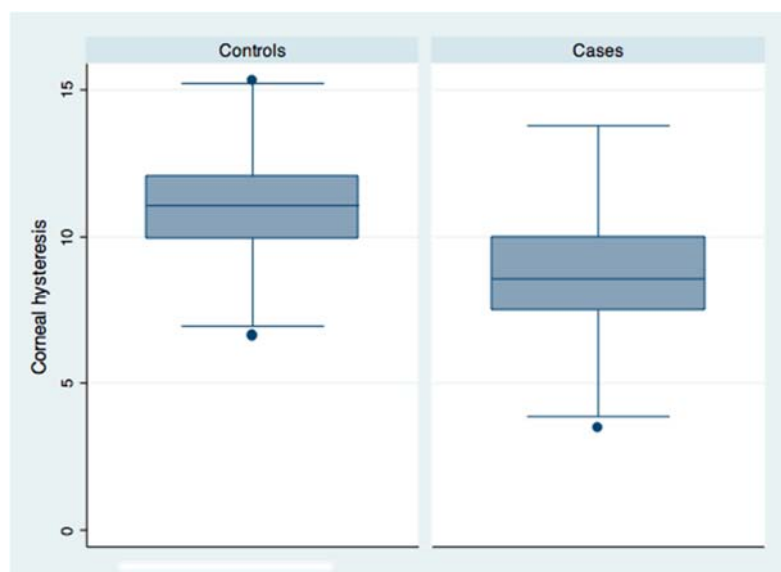


Fig 8

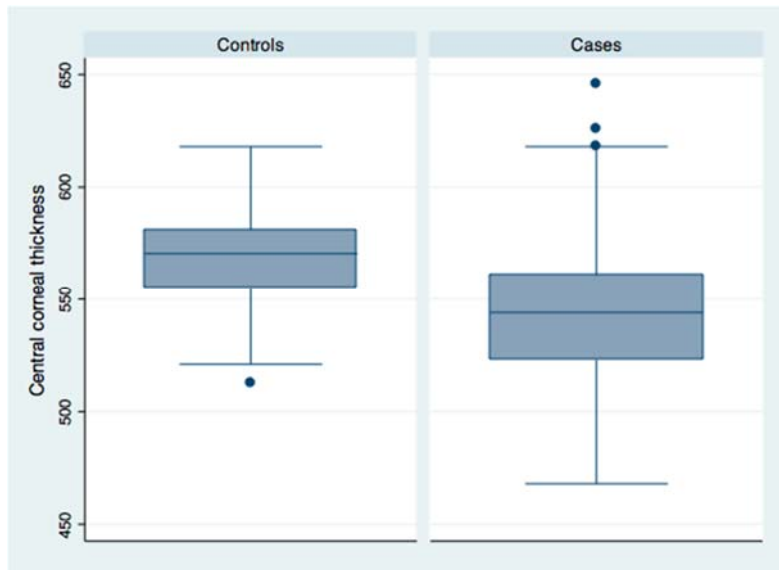


Fig 9

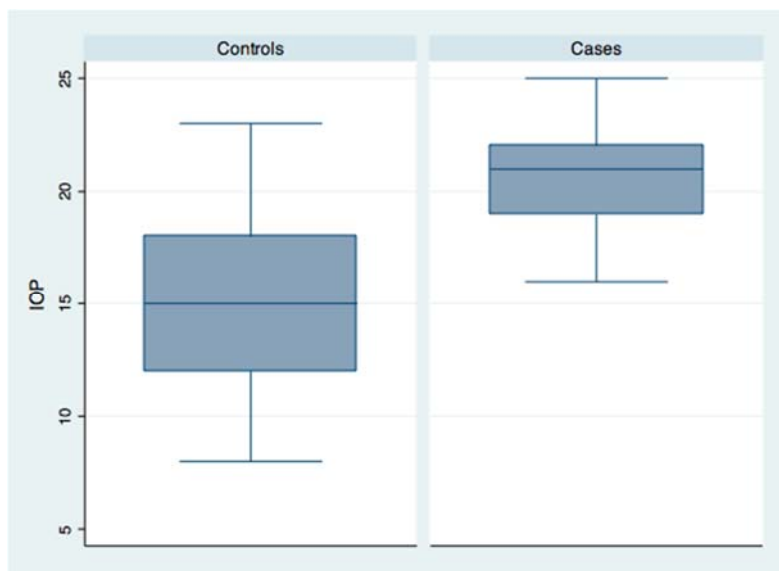


Fig 10

*Figuras 8, 9 y 10: Diagramas de cajas que representan la media y desviación estándar de la histéresis corneal, grosor corneal central y presión intraocular en pacientes que presentan y no presentan progresión glaucomatosa.*

En la tabla número 2 se recogen las características basales de los pacientes con progresión del glaucoma (casos) y en los que no se observó esa progresión (controles), y se comparan dichas características para valorar las diferencias basales entre ambos grupos. En el momento de inclusión en este estudio, los sujetos posteriormente designados como casos presentaban una CH media más baja (8,61 vs 1,84;  $p<0,001$ ), una CCT media menor (543,61 vs 567,74;  $p<0,001$ ), una PIO media medida con tonómetro de aplanación de Goldmann mayor (20,38 vs 15,01  $p<0,001$ ), y una mayor frecuencia de historia familiar de glaucoma (44,6 vs 21,76;  $p<0,001$ ).

Característica	Controles (N=216)	Casos (N=287)	Valor de P
<b>Edad en años <math>\pm</math> DE</b>	64,39 $\pm$ 15,55	66,96 $\pm$ 15,06	0,064*
<b>Género, n (%)</b>			0,707‡
<b>Masculino</b>	109 (50,46)	141(49,13)	
<b>Femenino</b>	107 (49,54)	146 (50,87)	
<b>Raza/Etnicidad</b>	Caucásico	Caucásico	-
<b>CH media en mmHg <math>\pm</math> DE</b>	11,01 $\pm$ 1,71	8,61 $\pm$ 1,84	<0,001*
<b>CCT media en <math>\mu</math>m <math>\pm</math> DE</b>	567,74 $\pm$ 19,05	543,61 $\pm$ 28,42	<0,001*
<b>PIO mmHg media <math>\pm</math> DE</b>	15,01 $\pm$ 3,22	20,38 $\pm$ 1,75	<0,001*
<b>Historia familiar de glaucoma, n (%)</b>	47 (21,76)	128 (44,6)	<0.001‡

*Tabla 2: Características basales de los grupos de casos y controles. ‡Determinado usando el test de chi cuadrado; \*Determinado usando el test t-student; CH: histéresis corneal; CCT: grosor corneal central; PIO; presión intraocular; DE: desviación estándar*

### 3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE GLAUCOMA ENTRE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN Y NO PRESENTAN PROGRESIÓN.

La tabla numero 3 presenta los OR (odds ratios) con el 95% de intervalo de confianza para los factores de riesgo asociados con la progresión del glaucoma, fundamentalmente CH, CCT, PIO, edad, sexo e historia familiar obtenidos mediante sendos análisis de regresión logística binaria univariada.

Los modelos de regresión logística univariada nos mostraron que por cada mmHg menor de CH nos encontrábamos con un aumento del riesgo de 2,13 veces mayor en el riesgo de progresión de glaucoma (OR: 2.13 95% CI:1.85-2.44;  $p < 0.001$ ; Craig-Uhler-Nagelkerke  $\text{pseudoR}^2 = 0.26$ ).

	OR (95% IC)	P-valor	P valor (tendencia) †	Pseudo R <sup>2</sup> (%) ‡
<b>CH</b>	2.13 (1.85-2.44)	<0.001	<0.001	26.74
<b>CCT</b>	1.04 (1.03-1.05)	<0.001	<0.001	15.53
<b>PIO</b>	2.44 (2.08-2.88)	<0.001	<0.001	54.52
<b>Edad</b>	1.01 (0.99-1.02)	0.063	0.062	0.51
<b>Sexo</b>	1.05 (0.74-1.50)	0.767	n/a	0.001
<b>Historia familiar</b>	33.80 (14.54-78.59)	<0.001	n/a	22.58

*Tabla 3: Resultados de los modelos de regresión logística univariados que analizan la asociación entre cada una de las características basales y la progresión glaucomatosa*

‡ Determinado por Craig Uhler Nagelkerke pseudo R<sup>2</sup>, † Determinado por la función de verosimilitud.

CH: histéresis corneal (OR por cada mmHg de disminución); CCT: grosor corneal central (OR por cada  $\mu\text{m}$  de disminución); PIO: presión intraocular (OR por cada mmHg de incremento); sexo OR comparación mujer vs hombre; edad (OR por cada año). OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

A continuación, se construyó un modelo de regresión logística binaria multivariada incluyendo aquellas variables explicativas que resultaron significativas en los modelos univariados. De esta manera, las variables introducidas en este modelo fueron CH, CCT y PIO cuya asociación con la progresión se muestra en la tabla 4. Nótese como de este modelo se deriva que la OR de progresión asociada a la disminución de CH y ajustada por la CCT y la PIO es de 2,86 (95% CI: 2.13-3.85  $p<0.001$ ). La cantidad de variación en el riesgo de progresión explicada por este modelo que incluye las antedichas variables predictoras, a saber, CH, CCT y PIO, fue del 73,6% (Cragg-Uhler\_Negelkerke).

La inclusión adicional en el modelo multivariante de la variable explicativa “Historia familiar” produjo resultados inestables en los intervalos de confianza de esta variable y de la PIO. Esto, junto con la comprobación de que estas variables se encontraban fuertemente correlacionadas (Spearman  $\rho=0.39$ ;  $p<0.001$ ) nos condujo a concluir que la inclusión de las mismas en el modelo, resultaba en un fenómeno de colinealidad por lo que se decidió mantener sólo la PIO.



Asimismo, dicho modelo multivariado se utilizó para comprobar si existía interacción entre la CCT y la CH a la hora de condicionar el riesgo de progresión de glaucoma, encontrándose una baja evidencia en contra de la hipótesis nula de no interacción (test de razón de verosimilitud;  $p=0,46$ ). De esta manera, ambas variables se pueden considerar factores de riesgo independientes entre sí en la progresión de la enfermedad el modelo final incluye las variables presentadas en la tabla 4.

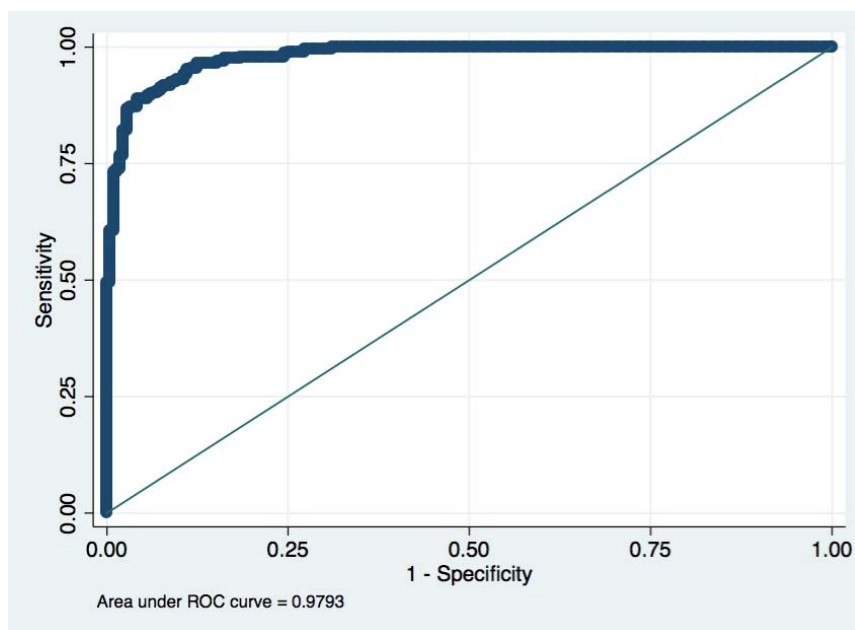
	<b>OR (95%IC)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>CH</b>	2.86 (2.13-3.85)	<0.001
<b>CCT</b>	1.03 (1.02-1.05)	<0.001
<b>PIO</b>	2.98 (2.33-3.02)	<0.001

*Tabla 4: Modelo de regresión logística multivariante en el que se presentan los Odds Ratio (OR) con el 95% de los intervalos de confianza para los factores de riesgo asociados con la progresión del glaucoma.*

CH: histéresis corneal (OR por cada disminución en mmHg), CCT: grosor corneal central (OR por cada  $\mu\text{m}$  de disminución), PIO: presión intraocular (OR por cada aumento de 1 mmHg); OR: odds ratio; IC, intervalo de confianza.

#### 4. COMPROBACIÓN DE LA BONDAD DE AJUSTE DEL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADO.

El modelo de regresión logística multivariado (tabla 4) arroja una sensibilidad para detectar la progresión glaucomatosa del 84,67% con una especificidad del 97,22%. La Figura 11 muestra la curva ROC asociada a este modelo con un área bajo la curva de 0,98 (IC 95%: 0,97-0,99).



*Figura 11: Curva ROC del modelo de regresión logística*

## 5.- COMPROBACIÓN DE LOS SUPUESTOS DEL MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADO (179).

### 5.1 Detección de las variables alejadas de la variable resultado (progresión): análisis de los residuales.

En la tabla 5 podemos observar la descripción de los residuales estandarizado (ZRes) y de los estudentizados (SRes)

Variable	Media	DE	Min	Max
<b>ZRes</b>	-,0026895	.7574235	-8.579.355	4.080.821
<b>SRes</b>	-,0025828	.7629027	-8.594.883	4.099.679

*Tabla 5: Estadística descriptiva de los residuales estandarizados y estudentizados.*

DE: desviación estándar; Min: mínimo; Max: máximo; ZRes; residuales estandarizados; SRes; Residuales estudentizados.

### 5.2 Detección de valores alejados en las variables predictoras.

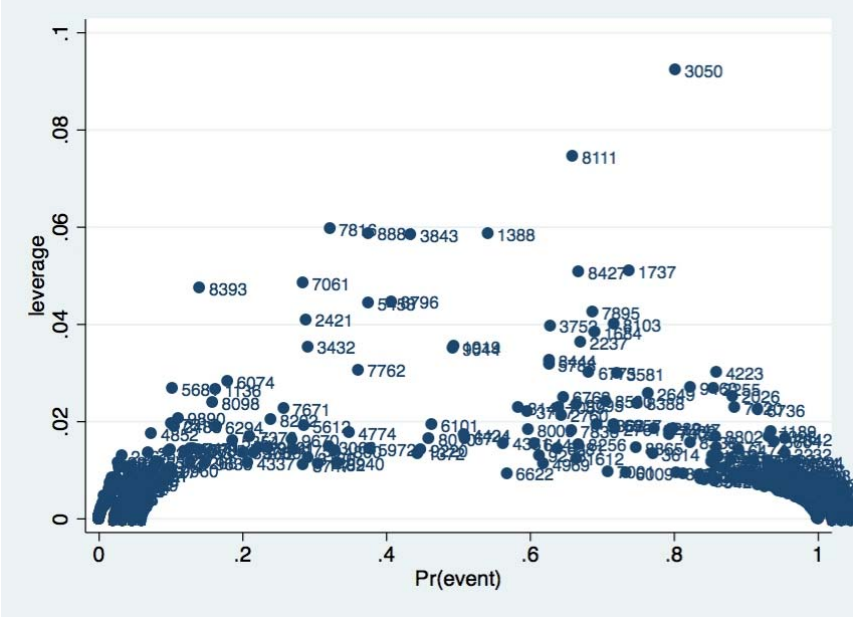
La figura 12 muestra la relación de los valores de influencia (leverage) frente a los valores predichos por el modelo de regresión. El valor de corte para el modelo viene dado por la fórmula:

$$2[(q+1)/n]$$

*q= número de predictores*

*n= tamaño muestral*

Por la que una vez calculado para nuestra muestra de 503 ojos, se calculó con un valor de 0,016.



*Figura 12: Relación de los valores de influencia frente a los predictores del modelo de regresión*

Del examen de la figura 12 se deriva que un punto de corte de aproximadamente 0,065 discrimina entre los casos con alta y baja influencia. La identificación de los puntos pertenece a un número aleatorio de identificación asignado para cada paciente.

### 5.3 Detección de observaciones influyentes.

La figura 13 presenta el índice de influencia  $\Delta\text{Beta}$  obtenido a partir de los residuales estandarizados y los valores de influencia, contra la probabilidad predicha



*Figura 13: Relación entre el índice de influencia frente a los predictores del modelo de regresión.*

Del examen visual de la misma se puede deducir como un valor diferenciado de  $\Delta\text{Beta}$  de 0,25 discrimina entre dos grupos de influencia bien diferenciados.

A fin de completar el estudio de los valores influyentes, también se analizaron respectivamente los índices  $\Delta\chi^2$  y  $\Delta\text{Dev}$  (obtenidos respectivamente a partir del cuadrado del residual estudentizado y de la combinación del residual de desviación y del valor de influencia).

Habida cuenta de que sendos estadísticos ( $\Delta\chi^2$  y  $\Delta\text{Dev}$ ) siguen una distribución  $\chi^2$  con un grado de libertad, valores por encima del punto de corte de 3,84 se consideraría excesivos. La tabla 6 muestra los descriptivos de estos estadísticos.

Variable	Media	DE	Min	Max
$\Delta\chi^2$	0.5808701	3.868.712	5.64e <sup>08</sup>	7.387.202
$\Delta\text{Dev}$	0.3682818	0.9445886	1.13e <sup>07</sup>	8.655.672

Tabla 6: Descriptivos de los índices  $\Delta\chi^2$  y  $\Delta Dev$ . DE: desviación estándar; min: mínimo; Max: máximo.

En la figura 14 se presentan integrados los tres índices empleados para detectar observaciones influyentes. Se ha representado el índice  $\Delta\text{Beta}$  contra el  $\Delta\chi^2$  correspondiéndose el tamaño de cada círculo con el valor  $\Delta\text{Dev}$ . Cada valor aparece asignado con el numero identificador aleatorio.

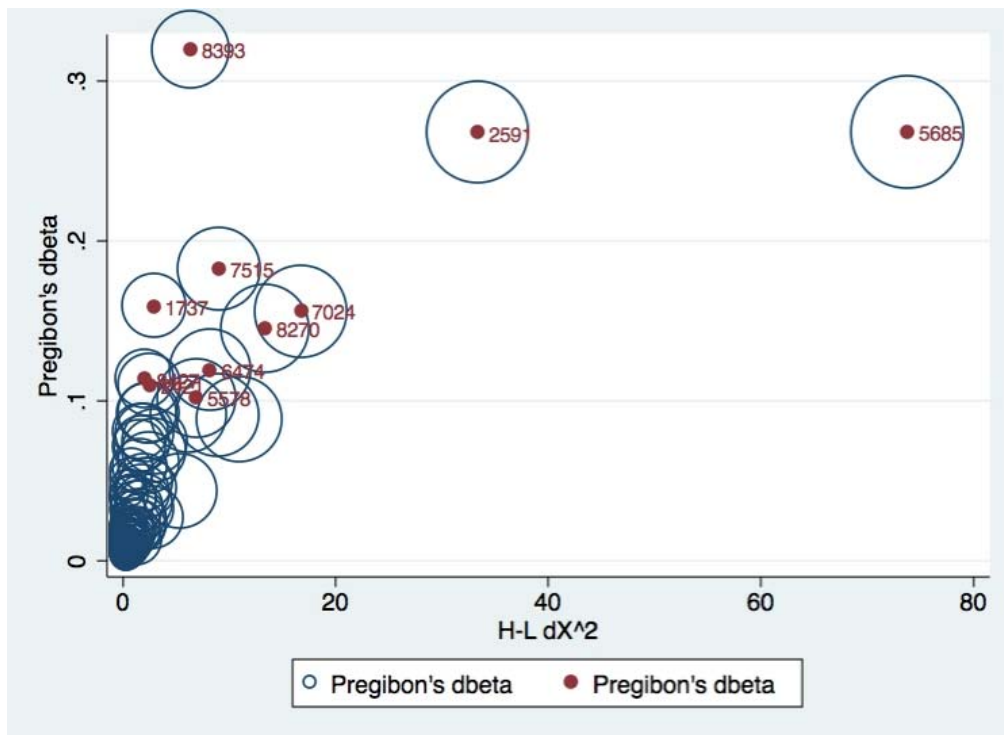


Figura 14: Representación gráfica de los índices empleados para detectar valores sospechosos.

#### 5.4 Comparación del modelo de regresión con y sin los sujetos que presentan valores anómalos.

La tabla 7 muestra el modelo de la tabla 4 pero excluyendo los 14 sujetos con valores anómalos en los parámetros de verificación de las asunciones de la regresión logística.

	<b>OR (95% IC)</b>
<b>CH</b>	0,15 (0,08-0,28)
<b>CCT</b>	0,96 (0,94-0,98)
<b>PIO</b>	6,67 (3,80-11,70)

*Tabla 7: Modelo de regresión logística multivariante en el que se presentan los Odds Ratio (OR) con el 95% de los intervalos de confianza para los factores de riesgo asociados con la progresión del glaucoma, excluyendo los valores anómalos recogidos.*

Como se puede ver, la fuerza de la asociación entre las variables predictoras y el resultado (progresión glaucomatosa) es más robusta en este modelo. Asimismo, la cantidad de variación de riesgo explicada por este modelo es mayor: 84,28% (Cragg-Uhler-Nagelkerke  $R^2$ ).

Sin embargo, tras el examen de los datos de los 14 sujetos con valores anómalos en el análisis de los parámetros de fiabilidad y tras no encontrar ningún error de registro, se mantiene el modelo de la tabla 4 como modelo final.

## 6.- COMPROBACIÓN DE LA LINEALIDAD DEL MODELO

A fin de comprobar la relación lineal entre el logit y la histéresis corneal, se categorizó esta variable usando los cuartiles como puntos de corte y se representó gráficamente el logit contra la histéresis categorizada para poder examinar visualmente el supuesto de linealidad. La figura 15 representa esta relación que, como se puede comprobar, respeta un patrón lineal.

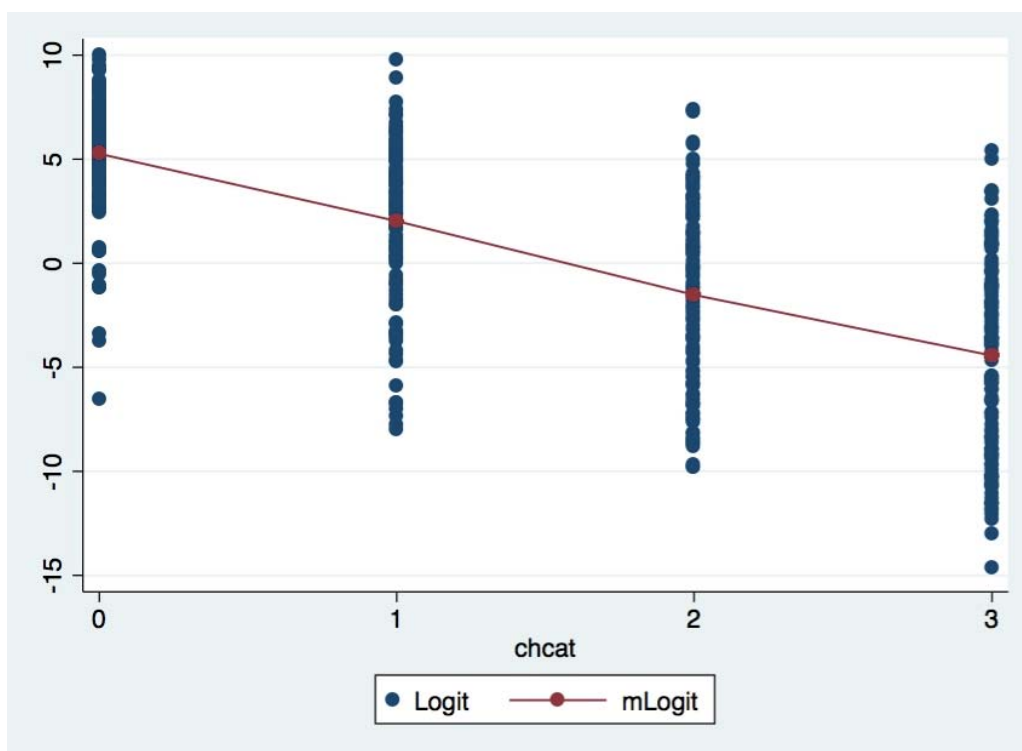


Figura 15: Relación entre el logit y la histéresis corneal categorizada mediante los cuartiles de corte.

*Examen del supuesto de linealidad.*





## **DISCUSIÓN**

## **DISCUSIÓN**

La córnea, especialmente la biomecánica corneal ha emergido como un tema de gran interés en el campo del glaucoma. Esto es debido fundamentalmente a dos motivos, por un lado, las características corneales juegan un importante papel en la medición de la PIO (que es el único factor de riesgo modificable en el glaucoma) y por otro, la biomecánica corneal es considerada, en ocasiones, como una medida subrogada de la biomecánica del globo ocular, y por tanto puede ser un indicador indirecto de la susceptibilidad del nervio óptico al daño producido por un aumento de PIO.

Mientras que el grosor corneal central (CCT) es una propiedad estática física, cuando hablamos de las propiedades biomecánicas de la córnea nos referimos al comportamiento dinámico de la misma. Las propiedades biomecánicas corneales más clínicamente relevantes pueden describirse mediante dos propiedades mecánicas; la elasticidad y la viscosidad. Ambas propiedades describen como un material se deforma (tensión) en respuesta a una presión externa aplicada (estrés).

La córnea exhibe propiedades elásticas y viscosas que pueden ser fundamentalmente explicadas en función de los materiales que constituyen su estroma; fibras de colágeno que se encuentran localizadas en una matriz de mucopolisacáridos. El colágeno es un componente primario en la estructura de la córnea y la esclera, y se caracteriza por poseer una gran fuerza tensil, lo que proporciona una protección mecánica al globo ocular. El colágeno córneoal se encuentra localizado fundamentalmente en la capa de Bowmann y en el estroma,

fundamentalmente el estroma anterior (100-120 nm.). Las fibras colágenas proveen de elasticidad a la córnea mientras que la matriz de mucopolisacáridos, compuesta de proteoglicanos y glicosaminglicanos, se encarga de proporcionar la viscosidad (180,181).

La estabilidad de la forma corneal se mantiene a través de las características de la masa corneal, flexibilidad del tejido y las fuerzas mecánicas que actúan sobre él (182-184). Estas propiedades no son constantes, ya que pueden cambiar con la tasa con la que se aplica la fuerza, la edad, presencia de patología corneal, la PIO o la localización corneal de la medida; por lo tanto, es una medida que varía ampliamente entre los distintos individuos (185). Además de esto, se ha demostrado que la regulación de la PIO depende también de las propiedades biomecánicas de la córnea.

En un modelo experimental en ratones con una mutación homocigótica para el gen de la subunidad  $\alpha 1$  del colágeno tipo I, Aihara y colaboradores mostraron que la hipertensión ocular puede ser inducida con esta mutación y sugieren por tanto, que puede existir una asociación entre la regulación de la PIO y el turnover de fibras colágenas (186). La relación por tanto entre la rigidez y elasticidad de la córnea y la tensión intraocular es bidireccional; la morfología corneal y sus propiedades pueden afectarse por la variación de la PIO; y ésta puede transformarse cuando las características biomecánicas se alteran.

La medición de la rigidez y la elasticidad corneal ha sido objeto de estudio previo, fundamentalmente para valorar la precisión de los tonómetros y las variaciones en cirugía corneal. Estas investigaciones intentaron establecer la rigidez ocular por

distintos métodos aunque la metodología empleada por la mayor parte ellos se basaba en complicaciones relaciones matemáticas que hacía que estos cálculos fueran impracticables desde el punto de vista clínico (187,188).

Cuando se intentan medir las propiedades biomecánicas corneales, como ya hemos señalado, es importante darse cuenta de que la córnea es un material dinámico, viscoelástico y estructuralmente heterogéneo y que cualquier medida podría verse afectada por la fuerza o tasa con que la fuerza es aplicada, la localización de la fuerza en la córnea, la PIO, el grosor corneal o la composición de la córnea (característica variable en la que pueden influir características como la aparición de edema, distintas enfermedades o la edad) (175,189–192).

El ORA es un tonómetro desarrollado por Reichert, que se caracteriza no sólo por medir la PIO, sino también otros parámetros relacionados con las características corneales, entre ellos la histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF). Dada la naturaleza viscoelástica de la córnea, ésta absorbe y disipa energía durante el ciclo de estrés y tensión y la histéresis se refiere a la energía perdida durante este proceso. De acuerdo con las especificaciones del ORA, la CH es un indicador de la medida de las propiedades viscosas, mientras que la CRF se encuentra dominada por las propiedades elásticas de la córnea, siendo un indicador general de la resistencia corneal.

El objetivo fundamental de nuestro proyecto fue valorar la influencia de la CH medida por ORA en la progresión de la enfermedad glaucomatosa. En este estudio de progresión en pacientes con estadio inicial de POAG, los ojos con una menor histéresis corneal al inicio del estudio, presentaban una mayor probabilidad de

desarrollar una mayor progresión del daño glaucomatoso (OR; 2,13, CI:1,85-2,44;  $p<0,001$ ). Esta relación se encontraba presente incluso en el modelo multivariante, ajustado a otros factores como la PIO y la CCT; y entre los 3 pueden ser responsables del 73,6% del riesgo de progresión del campo visual durante el periodo de seguimiento. Más aún, como revela el modelo univariable, en nuestra población, la histéresis corneal fue capaz de explicar más posibilidad de progresión que la presencia o no de historia familiar (CH pseudoR<sup>2</sup> de 22,76% comparado con el 22,58% de pacientes con historia familiar positiva de glaucoma).

Es importante considerar que existen distintas causas, tales como la edad, el sexo o la etnia que pueden afectar a los resultados estudios de histéresis corneal. Uno de los factores que afectan a la biomecánica corneal es el sexo, ya que puede provocar variaciones en el comportamiento viscoelástico de la córnea a través del efecto de las hormonas sexuales (193). El estrógeno tiene un efecto reductor de la rigidez en la córnea, que puede ser explicado a un nivel molecular.

Por un lado, aumenta la liberación de prostaglandinas y activa las colagenasas, rompiendo las cadenas de colágeno; y por otro, disminuye la cohesión entre las fibrillas de colágeno y la unión con los proteoglicanos, que determinan el componente viscoelástico de la córnea (194). Para la biomecánica corneal, esto significa un aumento de la dispensabilidad y una disminución de la rigidez (195).

De manera antagónica, la progesterona inhibe la producción de colagenasas mediante dos mecanismos, por un lado inhibiendo la formación de prostaglandinas (196), y por otro inhibe las proteinasas con lo que inhibe la activación de las colagenasas (197).

A la luz de estas investigaciones moleculares, se ha hipotetizado que la biomecánica de la córnea puede estar influenciada, entre otras características, por el equilibrio entre las hormonas sexuales femeninas, y que pueden existir diferencias significativas en las propiedades biomecánicas entre hombres y mujeres. De acuerdo con los análisis de Allam (198), la media de la CH en mujeres es significativamente mayor que en hombre. Sus resultados concuerdan con los de Fontes (199) en Brasil y los de Narayanaswamy (200) en una población china.

Sin embargo, estos datos contrastan con otras investigaciones llevadas a cabo por Strobbe (201), que encontraron que los valores de CH y CRF de las mujeres eran significativamente menores que la de los hombres. Estas tres publicaciones valoran las diferencias entre los distintos géneros en una población localizada geográficamente, pero no en una población étnicamente homogénea, lo que puede inducir a error.

Existen diferencias en cuanto al valor de la CCT en función de la etnia, con importantes implicaciones a la hora de valorar el riesgo para el desarrollo y la progresión de la enfermedad; por esto se ha considerado también la variabilidad de la CH en función de estos parámetros. La mayor parte de los estudios realizado en distintos grupos étnicos muestran diferencias significativas, incluso tras ajustar por CCT y otras covariables como puede ser sexo, edad, PIO o severidad del glaucoma, y se considera que los pacientes de origen subsahariano pueden tener menor CH que los blancos o hispanos (202–204).

La CH muestra una tendencia decreciente con la edad (201,205). Trabajos realizados mediante experimentación animal (206) han demostrado que los

cambios estructurales y bioquímicos de la córnea humana están relacionados con un aumento del diámetro de las fibras de colágeno y un crosslinking interfibrilar en el estroma, lo cual se traduciría en un aumento de la rigidez. Más aún, el aumento en el módulo de elasticidad de Young, propuesto por Elsheikh (207) y que este aplicaba a la córnea, a pesar de no ser una estructura exclusivamente elástica, nos proporciona un soporte teórico parcial para fundamentar el hecho de que la CH disminuye con la edad. Estudios en humanos han demostrado que la edad está asociada con una significativa reducción en CH (y en CRF) sin que sucedan cambios paralelos en la CCT o en la PIO, sugiriendo que los cambios corneales estructurales relacionados con la edad pueden afectar a la CH independientemente de la CCT (208–210).

Por tanto, y dado la existencia en la bibliografía de datos en ocasiones paradójicos pero significativos acerca de la relación entre el género, la edad, la raza y las características biomecánicas de la córnea se decidió agrupar los casos y los controles en función de la edad y el sexo. Para evitar posibles diferencias que pudieran ser atribuidas a la raza, todas las personas incluidas en este proyecto eran caucásicas y se emparejaron los casos por edad y sexo con los controles, de tal manera que se mantuvieron las diferencias etarias por debajo de los 5 años y las diferencias de sexo bajo el 5%.

Aunque no existen datos concretos con respecto al riesgo de padecer glaucoma en función de valores específicos de CH, varios estudios han comparado las características bioquímicas de los ojos con y sin glaucoma primario de ángulo abierto (POAG). La histéresis corneal (CH) ha demostrado ser significativamente



menor en pacientes con POAG que en pacientes normales, con hipertensión ocular (OHT) o en pacientes sospechosos de desarrollar la enfermedad.

De acuerdo con Kaushik (148), las medidas de CH son significativamente menores en POAG y glaucoma normotensivo (NTG) que cuando se comparan con sujetos sanos, en el cual los valores eran máximos. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre sujetos sanos, sujetos con cabeza de nervio óptico sospechosa y campo visual normal, sujetos con OHT o sujetos que presentan un glaucoma primario de ángulo cerrado (PACG). Respaldándose en estos hallazgos exponen que la histéresis corneal no es un valor fijo, sino que puede variar en el espectro del glaucoma, siendo mayor en ojos normales y en ojos hipertensos o con glaucoma primario de ángulo cerrado, que en ojos con glaucoma primario de ángulo abierto.

En un análisis llevado a cabo en sujetos sanos, pacientes con hipertensión ocular, glaucoma primario de ángulo abierto, y pacientes sospechosos de padecer la enfermedad <sup>2</sup>, Sullivan-Mee y colaboradores revelaron que CH era un factor discriminante independiente entre los distintos grupos, y que tanto el CH como el CRF podrían ser más útiles diferenciando el glaucoma del no glaucoma que otros parámetros, ya que la diferencia entre los grupos era significativa en análisis uni y multivariante, cosa que no ocurría con la CCT. Asimismo, confirmaron que existe una relación inversa débil entre la PIO y la CH, aunque sólo un máximo del 9% de la variabilidad de la PIO podía ser explicado por esta relación.

---

<sup>2</sup> Según criterios de inclusión en el estudio, se definió pacientes sospechosos de glaucoma (glaucoma suspects) a aquellos que presentaban una historia sin ninguna elevación documentada de la GAT-PIO por encima de 21 mmHg, sin pérdida de campo visual en SAP y con nervios ópticos sospechosos, pero no diagnósticos de neuropatía glaucomatosa.

En este estudio, aunque se recogió el estadio de la enfermedad según la clasificación de Hodapp, no se separó, en el análisis estadístico, a los pacientes con glaucoma en función de la severidad del mismo. Es por esto que los resultados obtenidos, no permiten ser extrapolados en el espectro de severidad de la enfermedad glaucomatosa.

La CH ha sido descrita como la habilidad de la córnea para amortiguar la PIO o para regular los resultados patológicos de las fluctuaciones en la PIO. Se considera, por tanto, que los ojos con mayor CH tienen más capacidad para amortiguar los aumentos a corto y largo plazo de la PIO en comparación con los ojos que presentan menos CH (211). Por el contrario, en ojos con menor histéresis las subidas de PIO aún transitorias pueden provocar más daño ya que el resultado puede ser aumento del estrés (fuerza) y de la tensión (deformación) en el nervio óptico y en los tejidos peripapilares. En consecuencia, se puede esperar que una baja capacidad de amortiguación se asocie con un aumento del riesgo para el desarrollo y progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa.

En base a esto se ha desarrollado una línea de investigación en la que se ha demostrado la potencial utilidad de las medidas de CH en la evaluación de la progresión de glaucoma, tanto prospectiva como retrospectivamente. Congdon (212) y colaboradores determinaron que una baja histéresis corneal, pero no una baja CCT, se asociaba con pérdida progresiva del campo visual en 230 pacientes a los que siguieron con campos visuales durante 5 años. Esto sugería que la relación entre las características corneales y el glaucoma era mucho más compleja que una pura relación anatómica; y que por tanto, los bajos valores de histéresis corneal se

encontraban asociados a un mayor riesgo relativo de progresión glaucomatosa que aquellos con menor CCT.

En este estudio, por cada mmHg de aumento en la CH, se disminuía la progresión en un 20%, mientras que la CCT no demostró ninguna asociación con la progresión. Al realizar un análisis multivariante con la longitud axial, se produjo una reducción en la significación de la histéresis corneal, lo que según los autores puede sugerir que las dos propiedades (longitud axial y CH) comparten similares factores de riesgo. Hipotetizan por tanto, que la lámina cribosa en pacientes con ojos grandes es histológicamente más fina que en ojos más cortos; y que el semejante comportamiento fisiológico de la pared del ojo y la ONH puede ser informativa a la hora de describir los eventos potenciales que llevan hasta el daño del nervio óptico (42,213). Ambas variables no se correlacionan directamente según los autores, pero podrían actuar de una manera semejante como factores de riesgo de progresión.

De Moraes (214) estudió también la asociación entre progresión glaucomatosa e histéresis corneal en una cohorte de 153 pacientes en la que 25 de ellos experimentaron progresión. En este estudio retrospectivo en distintos tipos de glaucoma y distintas etnias encontraron, de manera semejante a nuestro estudio, una correlación significativa entre valores bajos de CH y tasas de progresión más rápidas (OR en el modelo univariable de 1,72  $p<0,01$ , OR de 1,55  $p<0,01$  en el modelo multivariable).

En este mismo trabajo, en el análisis univariante el grosor corneal central constituía un factor de riesgo de progresión (OR: 1,68  $p<0,03$ ), relación que

desaparecía en el análisis multivariante. Además, en el análisis paso a paso, la CH se convirtió en una variable no significativa, por lo que se la excluyó del análisis. Los autores concluyeron que existía una moderada pero significativa correlación entre la histéresis corneal y el grosor corneal central y que la histéresis corneal era el parámetro más fuertemente asociado con la progresión campimétrica.

Medeiros (215) y asociados condujeron un estudio prospectivo para determinar si la histéresis corneal de base era un factor predictivo de disminución del índice de campo visual (visual field index; VFI) en los pacientes con glaucoma. En esta publicación, en los ojos con menor histéresis corneal, la PIO presentaba un mayor impacto en las tasas de pérdida de campo visual comparado con aquellos ojos que presentaban una mayor histéresis corneal. Estos resultados indican que una combinación de una alta PIO y baja CH resulta particularmente nociva en términos de progresión del daño en la campimetría. Además, concluyeron que, aunque la CCT se asociaba con la tasa de pérdida de campo visual, la CH explicaba hasta 3 veces más la variación en las pendientes de cambio del VFI que la CCT; y que los ojos con menor histéresis presentaban más tasas de pérdida que los que tenían mayor histéresis.

Susanna y colaboradores (216) demostraron que menores medidas de CH podrían estar relacionadas con un aumento del riesgo de desarrollar defectos glaucomatosos del campo visual en el tiempo en pacientes sospechosos de glaucoma<sup>3</sup>, en los que 1 mmHg de menor CH se asociaba con un aumento del 21% en el riesgo de desarrollar la enfermedad durante el seguimiento. En este estudio

---

<sup>3</sup> Este estudio definió a los pacientes sospechosos de glaucoma como aquellos con una historia de PIO mayor de 21 mmHg y/o apariencia sospechosa del nervio óptico, pero con campos normales y fiables en la visita de inclusión, así como ángulos abiertos en la gonioscopia

tampoco se encontró una relación entre el desarrollo del glaucoma y la CCT en el modelo multivariante. De la misma manera, en un estudio prospectivo, Zhang (217) demostró en un estudio de cohortes prospectivo que una menor CH se asociaba con una mayor pérdida de grosor de cpRNFL medida con SD-OCT. Cada mmHg menor de CH se asociaba con una pérdida adicional de RNFL de 0,13  $\mu\text{m}$  por año. Sin embargo, la raza, la edad y la CCT fueron covariables que no se consideraron significativas tras el análisis multivariante.

Sin embargo, el impacto de la histéresis corneal en la progresión del glaucoma sigue siendo controvertido. Cuando se usa la cronoscopia flicker para detectar progresión glaucomatosa estructural en una cohorte heterogénea de pacientes con glaucoma, Chee (218) et al mostraron que la CH y la edad se encontraban significativamente asociadas con la progresión, aunque al final la edad constituía la única variable significativamente asociada con la progresión en el modelo multivariante (en el que tuvieron en cuenta la edad, CCT y CH).

Estos estudios indicaron la asociación entre la histéresis corneal y la pérdida de campo visual en un amplio rango de pacientes, fundamentalmente aquellos con campos visuales anormales y/o una apariencia glaucomatosa basada en la apariencia del disco óptico o en la evaluación mediante estereofotografía, mientras que nuestros resultados demostraron que el CH era un factor de riesgo para la progresión en pacientes con un estadio inicial de POAG. Estos estudios ya han demostrado que bajos valores de CH pueden asociarse con la progresión de glaucoma en pacientes sospechosos de padecer la enfermedad y en pacientes con la enfermedad establecida. Nuestros resultados demostraron que el CH era un

factor de riesgo para la progresión en pacientes con un estadio inicial de POAG medido campimétricamente.

Nuestros resultados concuerdan con los publicados por Medeiros, en la que, a diferencia de estudios previos y posteriores, el grosor corneal central persiste como un factor de riesgo en la progresión campimétrica tanto en el análisis univariable [OR por cada  $\mu\text{m}$  de 1,04 (1,03-1,05);  $p<0,01$ ] como en el multivariable [OR=1,03 (1,02-1,05);  $p<0,01$ ]. Por otro lado, la relación entre la histéresis corneal y la progresión glaucomatosa, de acuerdo con lo publicado por Medeiros y Susanna se mantenía al ajustarlo por otras posibles covariables, como la PIO y la CCT, en un análisis multivariable [OR: 2,86 (95% IC: 2,13-3,85;  $p<0,001$ )].

Sin embargo y a diferencia de los anteriormente publicado en la literatura, este es el primer estudio que evalúa y determina el papel de la CH como un factor de riesgo para el desarrollo de progresión perimétrica en un grupo homogéneo de pacientes diagnosticado con estadio inicial de POAG según la clasificación de Hodapp.

Nuestros hallazgos apoyan la evidencia existente de que la evaluación de la CH en pacientes en programas de diagnóstico precoz de la enfermedad, o con glaucoma establecido puede añadir un valor significativo en el análisis del riesgo de progresión/desarrollo; y que una baja CH refleja un ojo más susceptible a la enfermedad glaucomatosa, dado que los ojos con menor histéresis corneal presentan tasas de pérdida de campo visual mayores que aquellos con una histéresis mayor.

Nuestra aproximación consideró que las tasas de progresión de POAG podían ser heterogéneas de acuerdo con el espectro de severidad, y por eso la restricción a los estadios iniciales. Más aún y dado su relación con otros factores, como la CCT o la PIO medida por GAT no somos conscientes si la histéresis varía a medida que progresa el daño glaucomatoso. De ahí la necesidad de homogeneización del grupo a estudio.

Como el significado exacto de las características biomecánicas corneales medidas por el ORA es desconocido, y no existen fórmulas para calcular su relación con la CCT, PIO o la progresión glaucomatosa (219); la relación entre las dos características corneales más comúnmente evaluadas en el campo del glaucoma (CH y CCT) no está perfectamente definida. La histéresis corneal caracteriza la resistencia que se encuentra durante las medidas y que parece representar los efectos agregados del grosor corneal, rigidez, hidratación y otros factores no definidos (113).

En su significativa publicación de 2005, Luce (113) se refirió a una posible relación entre la histéresis corneal y la CCT, indicando que las propiedades biomecánicas corneales constituían una función más compleja que la CCT; sin embargo, estudios posteriores han comunicado que la CH y CCT se encuentran directamente correlacionadas. En voluntarios sanos se considera que existe una correlación positiva significativa entre CH y CCT, y que esta relación, aunque también significativa es menor en los pacientes con glaucoma (175,199,204,220). A medida que la CCT aumenta, también lo hace la CH, sugiriendo que el comportamiento viscoelástico se encuentra influenciado por su grosor, y por tanto que una córnea

más gruesa está asociada con una mayor capacidad de amortiguación de las subidas de PIO.

El origen de esta asociación es desconocido. Se estima que las fibras paralelas de colágeno que forman el estroma, se agrupan en lamelas que discurren de limbo a limbo paralelas a la superficie del ojo y separadas entre sí por una matriz extracelular en la que predominan los proteoglicanos. El aumento del grosor corneal se debe fundamentalmente al aumento de diámetro de las fibras de colágeno, al aumento de la matriz extracelular, a la expansión del espacio intermolecular de Bragg y al crecimiento longitudinal de las fibras como resultado de la disminución de la inclinación molecular (221–223).

Considerando esta relación, es interesante examinar si la reducción del riesgo de desarrollo y progresión del glaucoma (independiente de la afectación de ambas variables sobre la PIO) que se encuentra asociada con una córnea más gruesa en los ensayos pivotaes, puede estar relacionada, no con el grosor corneal, sino con una mayor capacidad fisiológica de amortiguación en estos ojos. De hecho, En la mayor parte de los estudios publicados en pacientes hipertensos, con POAG o NTG (149,214,216,217,224,225) no se observó una relación estadísticamente significativa entre la progresión glaucomatosa y la CCT una vez que se introdujeron covariables como la CH o la edad en el análisis multivariante. Sin embargo, en otros estudios la relación entre la CCT y la progresión se demostró incluso en modelos multivariantes (217). En el presente estudio, y dada la relación entre la CCT y la CH, se ha estudiado el comportamiento de ambas variables en relación con la evolución del daño glaucomatoso, y se ha evidenciado que se



pueden considerar como factores de riesgo independientes para la progresión de la enfermedad (prueba de razón de verosimilitud;  $p=0,46$ ).

A diferencia de los estudios publicados, este no se centra en el desarrollo de la enfermedad glaucomatosa en pacientes hipertensos o con una excavación sospechosa y analiza el peso de los factores en pacientes con un diagnóstico de glaucoma inicial. Además, en este trabajo solo se incluye un ojo por cada paciente seleccionado, no necesitando por tanto estudiar la relación entre ambos en el análisis estadístico.

La CCT ha demostrado en el presente estudio, ser un factor independiente de la progresión de la enfermedad en un estadio incipiente con respecto a la CH. A pesar de la posible dependencia de ambos factores en el peso de la progresión de la enfermedad, este es el primer estudio del que tengamos conocimiento en el que se ha estudiado su relación como factores independientes de progresión en un grupo homogéneo en el modelo univariado, relación que se mantiene en el modelo multivariado final.

Tanto nuestro estudio como otros sugieren que la relación entre las características corneales y el glaucoma es más compleja que el grosor puro. Aunque no queda enteramente claro que es lo que mide la histéresis corneal, parece que esta variable describe la respuesta de la córnea a la deformación, aunque es todavía desconocido la relación entre la CH y el riesgo de desarrollo de glaucoma y progresión. La CH no parece modificar las medidas de la PIO tanto como lo hace la CCT, así que puede parecer raro que el efecto predictivo de la histéresis corneal

pueda ser relacionado a artefactos o a cambios relacionados con las medidas de la PIO.

Se ha especulado que la CH puede reflejar las propiedades biomecánicas y la susceptibilidad de los tejidos posteriores como los tejidos laminares o la esclera peripapilar. Según lo afirmado por esta teoría, una baja CH puede aumentar el riesgo de progresión, probablemente al mostrar una disminución de la habilidad para disminuir los efectos de los picos y las fluctuaciones de PIO dañinas (226). En ojos con una baja histéresis corneal podría existir una disminución en el desplazamiento de fluidos y una disminución del efecto amortiguador de la PIO por parte de las capas corneoesclerales. Esto podría conllevar un aumento de la tensión en la lámina cribosa y promover el daño glaucomatoso (227), ya que estos ojos serían susceptibles de tener picos de tensión más elevados.

Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico por el cual la histéresis corneal se puede correlacionar con el riesgo de progresión glaucomatosa continúa siendo un misterio, y todos estos conceptos se consideran meramente especulativos.

Este es el motivo por el que la medida de CH puede ser de particular importancia en este modelo no invasivo, ya que puede reflejar la susceptibilidad de las estructuras posteriores del ojo a la media de la PIO o a los cambios provocados por la PIO.

Hay que considerar este estudio también a la luz de sus limitaciones. Los resultados pueden extrapolarse solo a pacientes caucásicos que muestran POAG en sus primeros estadios (de acuerdo con la clasificación de Hodapp, Parrish y Anderson), así que es necesario realizar más estudios para entender el impacto de

la CH en diferentes grupos étnicos. Además, para el análisis de este estudio se incluyeron solo los valores basales de las covariables incluidas en el modelo multivariable. Puesto que la CH puede variar con el tratamiento del glaucoma y la cirugía (228,229), es posible que la información longitudinal de estas variables pueda mostrar diferentes resultados.

Es posible, que al ser un estudio observacional los ojos de los pacientes con córneas finas hayan sido tratados de una manera más agresiva, reduciendo el impacto de CCT, PIO o la historia familiar como factores predictivos. Como la CH ha sido obtenido solo como parte de un protocolo de investigación, este no ha sido usado para guiar el tratamiento de la enfermedad, y por tanto se puede haber magnificado la correlación de este factor con la evolución de la enfermedad, por lo que estos resultados deben ser tomados con precaución.

Al ser un estudio de casos y controles es más difícil establecer una cronología de los resultados de la enfermedad; sin embargo, nuestro objetivo primario ha sido evaluar el valor de la CH como factor predictivo durante la evaluación inicial del POAG incipiente y, dado el diseño y el tamaño muestral del estudio, este posee suficiente poder estadístico para poder cerciorarnos de los resultados, fundamentalmente la progresión del glaucoma (como hemos demostrado mediante el análisis de los valores anómalos y la comprobación de la linealidad del modelo).

Nuestro estudio sugiere que medidas más bajas de CH pueden ser consideradas como un factor de riesgo para la progresión del POAG incipiente. Ilustra el concepto de que además del grosor corneal, las propiedades biomecánicas de la

córnea tienen una importancia capital en el campo del glaucoma, y pueden responder de un mayor aumento del riesgo de progresión. Además, también nos indica que es esencial incorporar la CH a otros factores de riesgo en la práctica clínica real para así conseguir mejorar la evaluación de progresión del daño glaucomatoso. Como se ha mencionado previamente, sería recomendable realizar una evaluación de la reproducibilidad de nuestros hallazgos en otros grupos étnicos, en otros tipos de glaucoma y en otros estadios de daño para poder extrapolar de manera universal los resultados obtenidos en este estudio.

Para finalizar debemos realzar la utilidad clínica de este trabajo, ya que la evaluación de las tasas de progresión, además de las consideraciones de expectativas de vida y efectos secundarios del tratamiento, pueden ayudar a los oftalmólogos a individualizar la agresividad del tratamiento y ayudar a los pacientes a aumentar las posibilidades de evitar un daño funcional que provoque una discapacidad durante toda su vida, sin sufrir efectos secundarios innecesarios.



## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

- 1.- En la población a estudio, los pacientes con progresión del campo visual durante el seguimiento presentaban una menor histéresis corneal y grosor corneal central, una mayor PIO media en la visita de inclusión y una mayor frecuencia de historia familiar de glaucoma positiva.
- 2.- Los modelos de regresión logística univariada mostraron que por cada mmHg menor de CH existe un aumento del riesgo de 2,13 veces en el riesgo de progresión de glaucoma.
- 3.- La cantidad de variación en el riesgo de progresión explicada por este modelo que incluye las variables predictoras CH, CCT y PIO, fue del 73,6%.
- 4.- Tanto la CH como la CCT se pueden considerar factores de riesgo independientes entre sí en la progresión de la enfermedad (Test de razón de verosimilitud;  $p=0,46$ )
- 5.- Los modelos de regresión logística multivariada (ajustado a CCT y a la PIO) indican que la histéresis corneal es un factor de riesgo independiente de progresión y que por cada mmHg de menor histéresis corneal el riesgo de progresión se multiplica por 2,86.





## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hipocrates. Tratados hipocraticos. 1º edicion. Madrid: Alianza Editorial, 1996; 1996.
2. Grewe R. Zur geschichte des glaukoms. Klin Monbl Augenheilkd. 1986;188:167-9.
3. Leffler CT, Schwartz SG, Hadi T, Salman A, Vasuki V. The early history of glaucoma: the glaucous eye (800 BC to 1050 AD). Clin Ophthalmol. 2015;9:207-15.
4. Marganne MH. Glaucome ou cataracte? Sur l'emploi des dérivés de "glaukos" en ophtalmologie antique. Hist Philos Life Sci. 1979;1(2):199-214.
5. Tsatsos M, Broadway D. Controversies in the history of glaucoma: is it all a load of old Greek? Br J Ophthalmol. 2007;91(11):1561-2.
6. Laios K, Moschos MM, Androutsos G. Glaucoma and the origins of Its name. J Glaucoma. 2016;25(5):e507-8.
7. Ghaffari F, Naseri M, Asghari M, Naseri V. Abul- Hasan al-Tabari: a review of his views and works. Arch Iran Med. 2014;17(4):299-301.
8. James RR. Studies in the history of ophthalmology in England : prior to the year 1800. 1sr paperb. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. 282 p.
9. Sorsby A, Bishop WJ. A portrait of Richard Banister. Br J Ophthalmol. 1948 Jun;32(6):362-6.
10. Hoskins JP, Sorsby A. Richard Banister, some further data. Br J Ophthalmol. 1951;35(4):213-9.
11. Frezzotti R. The glaucoma mystery from ancient times to the 21st century. The glaucoma mystery: ancient concepts. Acta Ophthalmol Scand. 2010;78(S232):14-8.
12. Serpell G. Sir William Mackenzie: sympathetic ophthalmia and glaucoma before ophthalmoscopy. ANZ J Surg. 2009;79(12):926-9.

13. Thompson HS, Duffel PG. William Lawrence and the English ophthalmology textbooks of the 1830s and 1840s. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(5):639–44.
14. Razeghinejad MR, Spaeth GL. A history of the surgical management of glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2011;88(1):E39–47.
15. Casson RJ. Iridotomy: A brief history and some physics. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(7):609–10.
16. Schnabel J. Die Entwicklungsgeschichte der glaukomatösen Exkavation. *Z Augelheilkd.* 1905;14:1–22.
17. Mark HH. Aqueous Humor Dynamics in Historical Perspective. *Surv Ophthalmol.* 2010 Jan;55(1):89–100.
18. Drance SM, Begg IS. Sector haemorrhage--a probable acute ischaemic disc change in chronic simple glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 1970;5(2):137–41.
19. Vurgaft MB. The 90th anniversary of Maklakov's applanation tonometer. *Am J Optom Physiol Opt [Internet].* 1981 Feb [cited 2019 Apr 12];58(2):183–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7013490>
20. Stamper RL. A history of intraocular pressure and its measurement. *Optom Vis Sci.* 2011;88(1):16–28.
21. Kniestedt C, Punjabi O, Lin S, Stamper RL. Tonometry through the ages. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(6):568–91.
22. Fankhauser F. Remembrance of Hans Goldmann, 1899-1991. *Surv Ophthalmol.* 1992;37(2):137–42.
23. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet (London, England).* 2004 May 22;363(9422):1711–20.
24. Jonas JB, Aung T, Bourne RB, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet (London, England).* 2017;390(10108):2183–93.
25. Bengtsson B. Findings associated with glaucomatous visual field defects. *Acta Ophthalmol.* 1980;58(1):20–32.
26. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(2):238–42.

27. Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? *JAMA*. 2013 May 15;309(19):2035–42.
28. Quigley HA. 21st century glaucoma care. *Eye*. 2019;33(2):254–60.
29. Nickells RW, Howell GR, Soto I, John SWM. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:153–79.
30. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol*. 2008 Nov;53(6):S3–10.
31. Wilson MR. The myth of “21.” *J Glaucoma*. 1997;6(2):75–7.
32. Coleman AL. Glaucoma. *Lancet* (London, England). 1999;354(9192):1803–10.
33. Prum Jr BE, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger MPH SL, Stein MS JD, Moroi SE, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern® guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P41–111.
34. Civan MM, Macknight ADC. The ins and outs of aqueous humour secretion. *Exp Eye Res*. 2004;78(3):625–31.
35. Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, Johnstone M, Bhattacharya SK. Aqueous outflow - A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res*. 2017;57:108–33.
36. Kwon Y, Caprioli J. Primary open glaucoma. In: Tasman, W; Jaeger, EA, editors *Duane’s clinical Ophthalmology*. 1999. p. 1–30.
37. Weinreb RN, Leung CKS, Crowston JG, Medeiros FA, Friedman DS, Wiggs JL, et al. Primary open-angle glaucoma. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016 Sep 22;2:16067. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.67>
38. Huang J, Savini G, Wang Q. Diagnosis of primary open-angle glaucoma. *JAMA*. 2013;310(10):1074–1074.
39. Howell GR, Libby RT, Jakobs TC, Smith RS, Phalan FC, Barter JW, et al. Axons of retinal ganglion cells are insulted in the optic nerve early in DBA/2J glaucoma. *J Cell Biol*. 2007;179(7):1523–37.
40. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):113–9.

41. Kim J-A, Kim T-W, Weinreb RN, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. Lamina cribrosa morphology predicts progressive retinal nerve fiber layer loss In eyes with suspected glaucoma. *Sci Rep*. 2018;8(1):738.
42. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh J-KF, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2005 Jan [cited 2019 Jan 7];24(1):39–73. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350946204000539>
43. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(11):3460–6.
44. Salinas-Navarro M, Alarcón-Martínez L, Valiente-Soriano FJ, Jiménez-López M, Mayor-Torroglosa S, Avilés-Trigueros M, et al. Ocular hypertension impairs optic nerve axonal transport leading to progressive retinal ganglion cell degeneration. *Exp Eye Res*. 2010;90(1):168–83.
45. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):764–74.
46. Osborne NN. Mitochondria: Their role in ganglion cell death and survival in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2010;90(6):750–7.
47. Osborne NN. Pathogenesis of ganglion “cell death” in glaucoma and neuroprotection: focus on ganglion cell axonal mitochondria. *Prog Brain Res*. 2008;173:339–52.
48. Nuschke AC, Farrell SR, Levesque JM, Chauhan BC. Assessment of retinal ganglion cell damage in glaucomatous optic neuropathy: Axon transport, injury and soma loss. *Exp Eye Res*. 2015;141:111–24.
49. Feng L, Zhao Y, Yoshida M, Chen H, Yang JF, Kim TS, et al. Sustained ocular hypertension induces dendritic degeneration of mouse retinal ganglion cells that depends on cell type and location. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):1106.

50. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999;18(1):39–57.
51. Cooper ML, Crish SD, Inman DM, Horner PJ, Calkins DJ. Early astrocyte redistribution in the optic nerve precedes axonopathy in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Exp Eye Res.* 2016;150:22–33.
52. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(2):152–81.
53. Lebrun-Julien F, Duplan L, Pernet V, Osswald I, Sapieha P, Bourgeois P, et al. Excitotoxic death of retinal neurons in vivo occurs via a non-cell-autonomous mechanism. *J Neurosci.* 2009;29(17):5536–45.
54. Bringmann A, Iandiev I, Pannicke T, Wurm A, Hollborn M, Wiedemann P, et al. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: Neuroprotective and detrimental effects. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(6):423–51.
55. Killer H, Pircher A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye.* 2018;32(5):924–30.
56. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081–90.
57. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262–7.
58. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, Livingston PM, Taylor HR. The prevalence of glaucoma in the Melbourne visual impairment project. *Ophthalmology.* 1998;105(4):733–9.
59. Chan EWE, Li X, Tham YC, Liao J, Wong TY, Aung T, et al. Glaucoma in Asia: Regional prevalence variations and future projections. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):78–85.
60. Cho H kyung, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(4):434–47.

61. Kapetanakis V V., Chan MPY, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):86–93.
62. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom.* 2017;10(2):71–8.
63. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados eye study. *Ophthalmology.* 2008;115(1):85–93.
64. Rivera JL, Bell NP, Feldman RM. Risk factors for primary open angle glaucoma progression: what we know and what we need to know. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(2):102–6.
65. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina.* 2017;37(12):2347–51.
66. Jonas JB, Weber P, Nagaoka N, Ohno-Matsui K. Glaucoma in high myopia and parapapillary delta zone. Bhattacharya S, editor. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175120.
67. Zhang X, Beckles GL, Chou C-F, Saaddine JB, Wilson MR, Lee PP, et al. Socioeconomic disparity in use of eye care services among US adults with age-related eye diseases: National Health Interview Survey, 2002 and 2008. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(9):1198–206.
68. Oh SA, Ra H, Jee D. Socioeconomic status and glaucoma: associations in high levels of income and education. *Curr Eye Res.* 2019;44(4):436–41.
69. Zhang X, Cotch MF, Ryskulova A, Primo SA, Nair P, Chou C-F, et al. Vision health disparities in the United States by race/ethnicity, education, and economic status: findings from two nationally representative surveys. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(6):S53-S62.e1.
70. Hennis AJ, Wu S-Y, Nemesure B, Hyman L, Schachat AP, Leske MC, et al. Nine-year incidence of visual impairment in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2009;116(8):1461–8.
71. Friedman DS, Wolfs RCW, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):532–8.

72. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Heritability of risk factors for primary open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(1):59–62.
73. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PT. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2005;112(9):1487–93.
74. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(1):69–73.
75. Liu Y, Allingham RR. Major review: Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2017;160(July):62–84.
76. Wiggs JL. Glaucoma Genes and Mechanisms. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:315–42.
77. Khawaja AP, Viswanathan AC. Are we ready for genetic testing for primary open-angle glaucoma? *Eye*. 2018;32(5):877–83.
78. Abu-Amero K, Kondkar AA, Chalam K V. An updated review on the genetics of primary open angle glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):28886–911.
79. Liu K, He W, Zhao J, Zeng Y, Cheng H. Association of WDR36 polymorphisms with primary open angle glaucoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7291.
80. Miller MA, Fingert JH, Bettis DI. Genetics and genetic testing for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):133–8.
81. Swierkowska J, Gajecka M. Genetic factors influencing the reduction of central corneal thickness in disorders affecting the eye. *Ophthalmic Genet*. 2017;38(6):501–10.
82. Biggerstaff KS, Lin A. Glaucoma and quality of life. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58(3):11–22.
83. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300(1):5–25.
84. Harwerth RS, Quigley HA. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(6):853–9.



85. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(5):453–64.
86. Jampel HD, Singh K, Lin SC, Chen TC, Francis BA, Hodapp E, et al. Assessment of visual function in glaucoma: A report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology.* 2011;118(5):986–1002.
87. Chandler PA. Perimetry in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1955;39(6):890–2.
88. Sample PA, Johnson CA. Functional Assessment of Glaucoma. *J Glaucoma.* 2003;10(5 Supplement 1):S49–52.
89. Wu Z, Medeiros FA. Recent developments in visual field testing for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(2):141–6.
90. Racette L, Fischer M, Bebie H, Johnson CA, Matsumoto C. Visual Field Digest. A guide to Octopus perimetry. 7th ed. Haag-Streit Press. Switzerland; 2018.
91. Bosworth CF, Sample PA, Johnson CA, Weinreb RN. Current practice with standard automated perimetry. *Semin Ophthalmol.* 2000;15(4):172–81.
92. Roberti G, Manni G, Riva I, Holló G, Quaranta L, Agnifili L, et al. Detection of central visual field defects in early glaucomatous eyes: Comparison of Humphrey and Octopus perimetry. *PLoS One.* 2017;12(10):1–10.
93. Spry PGD, Johnson CA. Identification of progressive glaucomatous visual field loss. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(2):158–73.
94. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1268–79.
95. Nuyen B, Mansouri K. Fundamentals and advances in tonometry. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2015;4(2):66–75.
96. Mark HH. Armand Imbert, Adolf Fick, and their tonometry law. *Eye.* 2012;26(1):13–6.
97. Goldmann H, Schmidt T. Über Applanationstonometrie. *Ophthalmologica.* 1957;134(4):221–42.

98. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):714–20; discussion 829-30.
99. Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, Pürsten A, Grein HJ, Pillunat LE. Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(4):471–6.
100. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol.* 1993;38(1):1–30.
101. Choudhari NS, George R, Baskaran M, Vijaya L, Dudeja N. Measurement of Goldmann applanation tonometer calibration error. *Ophthalmology.* 2009;116(1):3–8.
102. Perkins ES. Hand-held applanation tonometer. *Br J Ophthalmol.* 1965;49(11):591–3.
103. Arora R, Austin M, Bellamy H. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:605–10.
104. Baskett JS, Goen TM, Terry JE. A comparison of Perkins and Goldmann applanation tonometry. *J Am Optom Assoc.* 1986;57(11):832–4.
105. Mansoori T, Balakrishna N. Effect of central corneal thickness on intraocular pressure and comparison of Topcon CT-80 non-contact tonometry with Goldmann applanation tonometry. *Clin Exp Optom.* 2018;101(2):206–12.
106. Tonnu P. The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(7):851–4.
107. Kass MA. Standardizing the measurement of intraocular pressure for clinical research. Guidelines from the Eye Care Technology Forum. *Ophthalmology.* 1996;103(1):183–5.
108. Bañeros-Rojas P, Martínez de la Casa JM, Arribas-Pardo P, Berrozpe-Villabona C, Toro-Utrera P, García-Feijó J. Concordancia entre la tonometría de Goldmann, Icare Pro y Corvis ST. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2014;89(7):260–4.

109. Hong J, Xu J, Wei A, Deng SX, Cui X, Yu X, et al. A new tonometer--the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(1):659–65.
110. Lopes BT, Roberts CJ, Elsheikh A, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Reisdorf S, et al. Repeatability and reproducibility of intraocular pressure and dynamic corneal response parameters assessed by the Corvis ST. *J Ophthalmol.* 2017;2017:8515742.
111. Aoki S, Murata H, Nakakura S, Nakao Y, Matsuura M, Kiuchi Y, et al. Correlation between elastic energy stored in an eye and visual field progression in glaucoma. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204451.
112. Dupps WJ. Hysteresis: new mechanospeak for the ophthalmologist. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(9):1499–501.
113. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):156–62.
114. Detry-Morel M, Jamart J, Pourjavan S. Evaluation of corneal biomechanical properties with the Reichert Ocular Response Analyzer. *Eur J Ophthalmol.* 2010;21(2):138–48.
115. Goldmann H, Schmidt T. On Applanation Tonography. *Ophthalmologica.* 1965;150(1):65–75.
116. Gloster J, Perkins ES. The validity of the Imbert-Fick law as applied to applanation tonometry. *Exp Eye Res.* 1963;2(3):274–83.
117. Markiewicz HH. The so-called Imbert-Fick law. *Arch Ophthalmol.* 1960;64(1):159–159.
118. Mark HH, Mark TL. Corneal astigmatism in applanation tonometry. *Eye.* 2003;17(5):617–8.
119. Gunvant P, Baskaran M, Vijaya L, Joseph IS, Watkins RJ, Nallapothula M, et al. Effect of corneal parameters on measurements using the pulsatile ocular blood flow tonograph and Goldmann applanation tonometer. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(4):518–22.
120. Abahussin M, Hayes S, Knox Cartwright NE, Kamma-Lorger CS, Khan Y, Marshall J, et al. 3D collagen orientation study of the human cornea using X-ray diffraction and femtosecond laser technology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(11):5159–64. A

121. Sayed MS, Lee RK. Corneal biomechanical properties and their role in glaucoma diagnosis and management. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58(3):35–49.
122. Belovay GW, Goldberg I. The thick and thin of the central corneal thickness in glaucoma. *Eye*. 2018;32(5):915–23.
123. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779–88.
124. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44(5):367–408.
125. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group, Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2007;114(1):3–9.
126. Ocular Hypertension Treatment Study Group, European Glaucoma Prevention Study Group, Gordon MO, Torri V, Miglior S, Beiser JA, et al. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2007;114(1):10–9.
127. Nemesure B, Wu S-Y, Hennis A, Leske MC, Barbados Eye Study Group. Corneal thickness and intraocular pressure in the Barbados eye studies. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(2):240–4.
128. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):48–56.
129. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong LM, Yang Z, et al. Predictors of long-term progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*. 2007;114(11):1965–72.
130. Burgoyne CF, Morrison JC. The anatomy and pathophysiology of the optic nerve head in glaucoma. *J Glaucoma*. 2001;10(5 Suppl 1):S16-8.

131. Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1568–72.
132. Omodaka K, Takahashi S, Matsumoto A, Maekawa S, Kikawa T, Himori N, et al. Clinical factors associated with lamina cribrosa thickness in patients with glaucoma, as measured with swept source optical coherence tomography. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153707.
133. Jonas JB, Holbach L. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1275–9.
134. Ren R, Li B, Gao F, Li L, Xu X, Wang N, et al. Central corneal thickness, lamina cribrosa and peripapillary scleral histomorphometry in non-glaucomatous chinese eyes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(11):1579–85.
135. Siegfried CJ, Shui Y-B, Bai F, Beebe DC. Central corneal thickness correlates with oxygen levels in the human anterior chamber angle. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(3):457-462.e1.
136. Prospero Ponce CM, Rocha KM, Smith SD, Krueger RR. Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultrasound pachymetry in normal, keratoconus-suspect, and post-laser in situ keratomileusis eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(6):1055–62.
137. Barkana Y, Gerber Y, Elbaz U, Schwartz S, Ken-Dror G, Avni I, et al. Central corneal thickness measurement with the Pentacam Scheimpflug system, optical low-coherence reflectometry pachymeter, and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(9):1729–35.
138. Dueker DK, Singh K, Lin SC, Fechtner RD, Minckler DS, Samples JR, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1779–87.
139. Hjortdal JO. On the biomechanical properties of the cornea with particular reference to refractive surgery. *Acta Ophthalmol Scand Suppl [Internet]*. 1998 [cited 2019 Apr 16];(225):1–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9553615>

140. Deol M, Taylor DA, Radcliffe NM. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):96–102.
141. Morris KA. What is Hysteresis? *Appl Mech Rev*. 2012;64(5):050801.
142. Tsikripis P, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Apostolopoulos M, Georgalas I. The effect of prostaglandin analogs on the biomechanical properties and central thickness of the cornea of patients with open-angle glaucoma: a 3-year study on 108 eyes. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:1149–56.
143. Sun L, Shen M, Wang J, Fang A, Xu A, Fang H, et al. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(6):1061–6.
144. Pakravan M, Afroozifar M, Yazdani S. Corneal biomechanical changes following trabeculectomy, phaco-trabeculectomy, Ahmed glaucoma valve implantation and phacoemulsification. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(1):7–13.
145. Haseltine SJ, Pae J, Ehrlich JR, Shammam M, Radcliffe NM. Variation in corneal hysteresis and central corneal thickness among black, hispanic and white subjects. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(8):e626–31.
146. Sullivan-Mee M, Billingsley SC, Patel AD, Halverson KD, Alldredge BR, Qualls C. Ocular Response Analyzer in subjects with and without glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2008;85(6):463–70.
147. Anand A, De Moraes CG V, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Corneal hysteresis and visual field asymmetry in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6514–8.
148. Kaushik S, Pandav SS, Banger A, Aggarwal K, Gupta A. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):840-849.e2.
149. Park JH, Jun RM, Choi K-R. Significance of corneal biomechanical properties in patients with progressive normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(6):746–51.

150. Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, Febbraro J-L, Azan E, Moulin-Tyrode C, et al. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *J Glaucoma*. 2012;21(7):486–9.
151. Yazgan S, Celik U, Alagöz N, Taş M. Corneal biomechanical comparison of pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative glaucoma and healthy subjects. *Curr Eye Res*. 2015;40(5):470–5.
152. Prata TS, Lima VC, Guedes LM, Biteli LG, Teixeira SH, de Moraes CG, et al. Association between corneal biomechanical properties and optic nerve head morphology in newly diagnosed glaucoma patients. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;40(7):682–8.
153. Khawaja AP, Chan MP, Broadway DC, Garway-Heath DF, Luben R, Yip JLY, et al. Corneal biomechanical properties and glaucoma-related quantitative traits in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):117–24.
154. Vu DM, Silva FQ, Haseltine SJ, Ehrlich JR, Radcliffe NM. Relationship between corneal hysteresis and optic nerve parameters measured with spectral domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(7):1777–83.
155. Carbonaro F, Hysi PG, Fahy SJ, Nag A, Hammond CJ. Optic disc planimetry, corneal hysteresis, central corneal thickness, and intraocular pressure as risk factors for glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2):441–6.
156. Hodapp E, Parrish RK II AD. Clinical decisions in glaucoma. In: St Louis: The CV. St Louis, MO: Mosby Co; 1993. p. 52–61.
157. Naghizadeh F, Holló G. Detection of early glaucomatous progression with octopus cluster trend analysis. *J Glaucoma*. 2014;23(5):269–75.
158. Morales J, Weitzman ML, González de la Rosa M. Comparison between Tendency-Oriented Perimetry (TOP) and Octopus threshold perimetry. *Ophthalmology*. 2000 Jan;107(1):134–42.
159. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzén H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand*. 2009;75(4):368–75.

160. Monsalve B, Ferreras A, Calvo P, Urcola JA, Figus M, Monsalve J, et al. Diagnostic ability of Humphrey perimetry, Octopus perimetry, and optical coherence tomography for glaucomatous optic neuropathy. *Eye*. 2017;31(3):443–51.
161. Holló G. Influence of test strategy on Octopus perimeter cluster mean defect values: Adaptive bracketing normal strategy versus tendency-oriented perimetry. *J Glaucoma*. 2016;25(10):830–4.
162. McMonnies CW. Assessing corneal hysteresis using the Ocular Response Analyzer. *Optom Vis Sci*. 2012;89(3):343–9.
163. Terai N, Raiskup F, Haustein M, Pillunat LE, Spoerl E. Identification of biomechanical properties of the cornea: The Ocular Response Analyzer. *Curr Eye Res*. 2012;37(7):553–62.
164. Lam A, Chen D, Tse J. The usefulness of waveform score from the Ocular Response Analyzer. *Optom Vis Sci*. 2010;3(3):1–6.
165. Ayala M, Chen E. Measuring corneal hysteresis: Threshold estimation of the waveform score from the Ocular Response Analyzer. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(12):1803–6.
166. Mandalos A, Anastasopoulos E, Makris L, Dervenis N, Kilintzis V, Topouzis F. Inter-examiner reproducibility of ocular response analyzer using the waveform score quality index in healthy subjects. *J Glaucoma*. 2013;22(2):152–5.
167. Ehrlich JR, Haseltine S, Shimmyo M, Radcliffe NM. Evaluation of agreement between intraocular pressure measurements using Goldmann applanation tonometry and Goldmann correlated intraocular pressure by Reichert's ocular response analyser. *Eye*. 2010;24(10):1555–60.
168. Piñero DP. Technologies for anatomical and geometric characterization of the corneal structure and anterior segment: A review. *Semin Ophthalmol*. 2015;30(3):161–70.
169. Nguyen AT, Liu T, Liu J. Applications of Scheimpflug imaging in glaucoma management: current and potential applications. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1–9.
170. Jain R, Grewal S. Pentacam: Principle and Clinical Applications. *Curr J Glaucoma Pract*. 2009;3(2):20–32.



171. Pentacam O. Oculus pentacam. Manual.
172. Huang J, Ding X, Savini G, Pan C, Feng Y, Cheng D, et al. A comparison between Scheimpflug imaging and optical coherence tomography in measuring corneal thickness. *Ophthalmology*. 2013;120(10):1951–8.
173. Tai LY, Khaw KW, Ng CM, Subrayan V. Central corneal thickness measurements with different imaging devices and ultrasound pachymetry. *Cornea*. 2013;32(6):766–71.
174. Rosa N, Lanza M, De Bernardo M, Signoriello G, Chiodini P. Relationship between Corneal Hysteresis and Corneal Resistance Factor with Other Ocular Parameters. *Semin Ophthalmol*. 2015;30(5–6):335–9.
175. Touboul D, Roberts C, Kérautret J, Garra C, Maurice-Tison S, Saubusse E, et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(4):616–22.
176. Lemeshow S, Hosmer DW. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115(1):92–106.
177. Lemeshow S, Hosmer DW. Logistic regression analysis: Applications to ophthalmic research. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):766–7.
178. Figueiras A, Domenech-Massons JM, Cadarso C. Regression models: calculating the confidence interval of effects in the presence of interactions. *Stat Med*. 1998;17(18):2099–105.
179. Hosmer DW, Taber S, Lemeshow S. The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study. *Am J Public Health*. 1991;81(12):1630–5.
180. Dias JM, Ziebarth NM. Anterior and posterior corneal stroma elasticity assessed using nanoindentation. *Exp Eye Res*. 2013;115:41–6.
181. Winkler M, Chai D, Kriling S, Nien CJ, Brown DJ, Jester B, et al. Nonlinear optical macroscopic assessment of 3-D corneal collagen organization and axial biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):8818–27.
182. Edmund C. Assessment of an elastic model in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 1987;65(5):545–50.

183. McMonnies CW, Boneham GC. Corneal curvature stability with increased intraocular pressure. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract.* 2007 May;33(3):130–7.
184. Ytteborg J. The effect of intraocular pressure on rigidity coefficient in the human eye. *Acta Ophthalmol.* 1960;38:548–61.
185. Daxer A, Misof K, Grabner B, Ettl A, Fratzl P. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(3):644–8.
186. Aihara M, Lindsey JD, Weinreb RN. Ocular hypertension in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(4):1581–5.
187. Vito RP, Carnell PH. Finite element based mechanical models of the cornea for pressure and indenter loading. *Refract Corneal Surg.* 1992;8(2):146–51.
188. Buzard KA. Introduction to biomechanics of the cornea. *Refract Corneal Surg.* 1992;8(2):127–38.
189. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol.* 2007;52(Suppl 2):S109–14.
190. Kotecha A, White ET, Shewry JM, Garway-Heath DF. The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(12):1572–5.
191. Pierscioneck BK, Asejczyk-Widlicka M, Schachar RA. The effect of changing intraocular pressure on the corneal and scleral curvatures in the fresh porcine eye. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(6):801–3.
192. Roberts CJ. Importance of accurately assessing biomechanics of the cornea. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(4):285–91.
193. Spoerl E, Zubaty V, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. *Br J Ophthalmol.* 2007 N;91(11):1547–50.
194. Ikeda T, Inokuchi N, Nakamura K, Morishita S, Fukumoto M, Kida T, et al. Vitreous estrogen levels in patients with an idiopathic macular hole. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:549–52.

195. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(6):1948–56. A
196. Koob TJ, Jeffrey JJ, Eisen AZ, Bauer EA. Hormonal interactions in mammalian collagenase regulation. Comparative studies in human skin and rat uterus. *Biochim Biophys Acta.* 1980;629(1):13–23.
197. Sato T, Ito A, Mori Y, Yamashita K, Hayakawa T, Nagase H. Hormonal regulation of collagenolysis in uterine cervical fibroblasts. Modulation of synthesis of procollagenase, prostromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) by progesterone and oestradiol-17 beta. *Biochem J.* 1991;275 (Pt 3):645–50.
198. Allam RS, Khalil NM. Evaluation of sex differences in corneal hysteresis. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25(5):391–5.
199. Fontes BM, Ambrósio R, Alonso RS, Jardim D, Velarde GC, Nosé W. Corneal biomechanical metrics in eyes with refraction of -19.00 to +9.00 D in healthy Brazilian patients. *J Refract Surg.* 2008;24(9):941–5. 6
200. Narayanaswamy A, Chung RS, Wu RY, Park J, Wong WL, Saw SM, et al. Determinants of corneal biomechanical properties in an adult Chinese population. *Ophthalmology.* 2011;118(7):1253–9.
201. Strobbe E, Cellini M, Barbaresi U, Campos EC. Influence of age and gender on corneal biomechanical properties in a healthy Italian population. *Cornea.* 2014;33(9):968–72.
202. Haseltine SJ, Pae J, Ehrlich JR, Shammas M, Radcliffe NM. Variation in corneal hysteresis and central corneal thickness among black, hispanic and white subjects. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(8):e626-31.
203. Lazreg S, Mesplé N, Praud D, Delcourt C, Kamoun H, Chahbi M, et al. Comparison of corneal thickness and biomechanical properties between North African and French patients. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(3):425–30.
204. Detry-Morel M, Jamart J, Hautenauven F, Pourjavan S. Comparison of the corneal biomechanical properties with the Ocular Response Analyzer® (ORA) in African and Caucasian normal subjects and patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2012 90(2):e118-24.

205. Celebi ARC, Kilavuzoglu AE, Altiparmak UE, Cosar Yurteri CB. Age-related change in corneal biomechanical parameters in a healthy Caucasian population. *Ophthalmic Epidemiol.* 2018;25(1):55–62.
206. Zhang H, Qin X, Cao X, Zhang D, Li L. Age-related variations of rabbit corneal geometrical and clinical biomechanical parameters. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1–11.
207. Elsheikh A, Wang D, Rama P, Campanelli M, Garway-Heath D. Experimental assessment of human corneal hysteresis. *Curr Eye Res.* 2008;33(3):205–13.
208. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the Ocular Response Analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(12):5337–47.
209. Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. Effect of aging on corneal biomechanical parameters using the Ocular Response Analyzer. *J Refract Surg.* 2009;25(10):888–93.
210. Kida T, Liu JHK, Weinreb RN. Effects of aging on corneal biomechanical properties and their impact on 24-hour measurement of intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):567–72.
211. Johnson CS, Mian SI, Moroi S, Epstein D, Izatt J, Afshari NA. Role of corneal elasticity in damping of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(6):2540–4.
212. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):868–75.
213. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(8):2660–5.
214. De Moraes CVG, Hill V, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma.* 2012;21(4):209–13.
215. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology.* 2013;120(8):1533–40.

216. Susanna CN, Diniz-Filho A, Daga FB, Susanna BN, Zhu F, Ogata NG, et al. A prospective longitudinal study to investigate corneal hysteresis as a risk factor for predicting development of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2018;187:148–52.
217. Zhang C, Tatham AJ, Abe RY, Diniz-Filho A, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Corneal hysteresis and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2016;166:29–36.
218. Chee RI, Silva FQ, Ehrlich JR, Radcliffe NM. Agreement of flicker chronoscopy for structural glaucomatous progression detection and factors associated with progression. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(6):983-990.e1.
219. Yu A-Y, Duan S-F, Zhao Y-E, Li X-Y, Lu F, Wang J, et al. Correlation between corneal biomechanical properties, applanation tonometry and direct intracameral tonometry. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(5):640–4.
220. Kamiya K, Hagishima M, Fujimura F, Shimizu K. Factors affecting corneal hysteresis in normal eyes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(10):1491–4.
221. Cheng X, Pinsky PM. Mechanisms of self-organization for the collagen fibril lattice in the human cornea. *J R Soc Interface.* 2013;10(87):20130512
222. Scott JE, Bosworth TR. A comparative biochemical and ultrastructural study of proteoglycan-collagen interactions in corneal stroma. Functional and metabolic implications. *Biochem J.* 1990;270(2):491–7. A
223. Knox Cartwright NE, Tyrer JR, Marshall J. Age-related differences in the elasticity of the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4324–9.
224. Hirasawa K, Matsuura M, Murata H, Nakakura S, Nakao Y, Kiuchi Y, et al. Association between corneal biomechanical properties with Ocular Response Analyzer and also CorvisST Tonometry, and glaucomatous visual field severity. *Transl Vis Sci Technol.* 2017;6(3):18.
225. Hong Y, Shoji N, Morita T, Hirasawa K, Matsumura K, Kasahara M, et al. Comparison of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma patients with different visual field progression speed. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(7):973–8. A

226. Lanzagorta-Aresti A, Perez-Lopez M, Palacios-Pozo E, Davo-Cabrera J. Relationship between corneal hysteresis and lamina cribrosa displacement after medical reduction of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(3):290–4.
227. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan KCY, Sachdev N. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(8):3262–8.
228. Meda R, Wang Q, Paoloni D, Harasymowycz P, Brunette I. The impact of chronic use of prostaglandin analogues on the biomechanical properties of the cornea in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2017];101(2):120–5.
229. Liang L, Zhang R, He LY. Corneal hysteresis and glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2018; doi.org/10.007/s10792-018-1011-2.